TRƯỜNG ĐẠI HỌC THÀNH ĐÔ

KHOA Y - DƯỢC

HÓA HỌC HỮU CƠ

TẬP II

DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

EBOOKBKMT.COM

HỖ TRỢ TÀI LIỆU HỌC TẬP

LƯU HÀNH NỘI BỘ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC THÀNH ĐÔ
KHOA Y – DƯỢC

HÓA HỌC HỮU CƠ

TẬP II

EBOOKBKMT.COM

HỖ TRỢ TÀI LIỆU HỌC TẬP

LƯU HÀNH NỘI BỘ

LỜI NÓI ĐẦU

Hóa học hữu cơ là một trong những môn khoa học cơ sở quan trọng trong chương trình đào tạo Dược sĩ đại học. Môn học này giúp cho sinh viên học tập tốt các môn nghiệp vụ như Hóa dược, Hóa sinh, Dược liệu, Dược lý, Bào chế...

Theo qui định của khung chương trình đã ban hành, sinh viên Dược học lý thuyết hóa hữu cơ ở hai học kỳ của năm thứ hai. Môn học này gồm hai học phần: Lý thuyết hóa hữu cơ 1 và Lý thuyết hóa hữu cơ 2. Mỗi học phần được giảng dạy trong một học kỳ và có thời lượng 45 tiết lý thuyết.

Mục tiêu của môn học mà sinh viên cần phải đạt là:

1. Vận dụng được các hiệu ứng điện tử và hiệu ứng lập thể để giải thích tính acid - base, khả năng phản ứng, hướng phản ứng và cơ chế phản ứng.
2. Giải thích được các hiện tượng đồng phân trong hóa học hữu cơ.
3. Viết được tên các hợp chất hữu cơ theo danh pháp quốc tế và tên thông thường.
4. Trình bày được các phương pháp điều chế chính của các hóa chức hữu cơ cơ bản.
5. Trình bày được cấu tạo, các hóa tính và các phản ứng định tính chính của các hóa chức hữu cơ cơ bản và các hợp chất đa chức và tạp chức.

Để đáp ứng yêu cầu về tài liệu học tập của sinh viên theo chương trình mới, Bộ môn tổ chức biên soạn lại giáo trình môn học.

Giáo trình "Hóa học hữu cơ" gồm 23 chương, chia làm 2 tập:

- Tập I (13 chương) gồm phần đại cương về hóa hữu cơ và các hóa chức (Học phần lý thuyết Hóa hữu cơ 1).

- Tập II (10 chương) gồm các hóa chức tiếp theo đến các hợp chất dị vòng (Học phần lý thuyết Hóa hữu cơ 2).

Phần Đại cương về hóa hữu cơ gồm 5 chương (chương 1 - chương 5) trình bày một số cơ sở lý thuyết của môn học như liên kết hóa học trong các hợp chất hữu cơ, hiệu ứng điện tử, đồng phân, phân loại và cơ chế phản ứng hữu cơ, các phương pháp xác định cấu trúc phân tử. Phần lý thuyết này được vận dụng vào phần các hóa chức hữu cơ để giải thích được cấu trúc, lý - hóa tính, khả năng phản ứng, chiều hướng phản ứng và cơ chế phản ứng của các hợp chất hữu cơ.

Phần các hóa chức hữu cơ gồm 18 chương (chương 6 - chương 23) được viết gộp cho các hợp chất mạch hở và mạch vòng. Các chương về hóa chức trình bày cấu tạo, danh pháp, đồng phân, các phương pháp điều chế chính, các tính chất vật lý và hóa học, các chất điển hình được ứng dụng trong hóa học, đời sống và trong Y - Dược học.

Phần câu hỏi và bài tập sau mỗi chương sẽ được in riêng trong một cuốn sách về các câu hỏi trắc nghiệm và bài tập hóa hữu cơ.

Giáo trình "Hóa học hữu cơ" này đã được dùng làm tài liệu học tập cho sinh viên Trường Đại học Dược Hà Nội. Học viên cao học và nghiên cứu sinh Dược có thể dùng tài liệu này để tham khảo.

Trong quá trình biên soạn, các tác giả đã có nhiều cố gắng; tuy vậy, cũng khó tránh khỏi những thiếu sót. Chúng tôi rất mong nhận được những ý kiến đóng góp của các bạn đồng nghiệp, sinh viên bạn đọc để nội dung bộ giáo trình này ngày càng có chất lượng cao hơn.

Tháng 10 năm 2006

BỘ MÔN HÓA HỮU CƠ

EBOOKBKMT.COM

HỖ TRỢ TÀI LIỆU HỌC TẬP

MỤC LỤC

Lời giới thiệu 3

Lời nói đầu 5

Chương 14. ACID CARBOXYLIC VÀ DẪN CHẤT 15

TS. Ngô Mai Anh

14.1. Acid carboxylic no 16

14.1.1. Danh pháp 16

14.1.2. Phương pháp điều chế 17

14.1.3. Tính chất vật lý 21

14.1.4. Tính chất hóa học 22

14.1.5. Chất điển hình 30

14.2. Acid monocarboxylic chưa no 33

14.2.1. Danh pháp 33

14.2.2. Đồng phân 33

14.2.3. Phương pháp điều chế 34

14.2.4. Tính chất vật lý 36

14.2.5. Tính chất hóa học 36

14.2.6. Chất điển hình 38

14.3. Acid dicarboxylic no 39

14.3.1. Danh pháp 40

14.3.2. Phương pháp điều chế 40

14.3.3. Tính chất vật lý 41

14.3.4. Tính chất hóa học 42

14.3.5. Chất điển hình 45

14.4. Acid dicarboxylic chưa no 46

14.4.1. Phương pháp điều chế 46

14.4.2. Tính chất 47

14.5. Dẫn chất của acid carboxylic 49

14.5.1. Halogenid acid 49

14.5.2. Anhydrid acid 52

14.5.3. Ester 55

14.5.4. Amid 62
14.5.5. Hydrazid 66
14.5.6. Nitril và isonitril 68
14.5.7. Acid hydroxamic 71
14.5.8. Peroxyacid và acyl peroxyd 72

Chương 15. ACID CARBOXYLIC HỖN CHỨC 74

GS. TS. Trần Mạnh Bình

15.1. Hydroxy acid (oxy acid) 74
15.1.1. Danh pháp 75
15.1.2. Phương pháp điều chế 75
15.1.3. Tính chất vật lý 77
15.1.4. Tính chất hóa học 78
15.1.5. Chất điển hình 81
15.2. Phenol acid 84
15.2.1. Acid monophenol 84
15.2.2. Acid polyphenol 89
15.3. Aldehyd acid và ceton acid (oxo acid) 90
15.3.1. Danh pháp 90
15.3.2. Phương pháp điều chế 91
15.3.3. Tính chất 92
15.3.4. Chất điển hình 92
15.3.5. Cấu tạo hóa học của ester ethylic của acid aceto acetic 94

Chương 16. DẪN CHẤT CỦA ACID CARBONIC 96

TS. Phạm Minh Thủy

16.1. Dẫn chất không chứa nitơ của acid carbonic 96
16.1.1. Phosgen 96
16.1.2. Ester của acid carbonic 96
16.2. Dẫn chất chứa nitơ của acid carbonic 97
16.2.1. Ester của acid carbamic 97
16.2.2. Ure 98
16.2.3. Ureid 101
16.2.4. Thioure 102

Chương 17. AMIN 103

TS. Giang Thị Sơn

17.1. Amin đơn chức 103

17.1.1. Định nghĩa, cấu tạo, phân loại 103

17.1.2. Danh pháp, đồng phân 104

17.1.3. Phương pháp điều chế 106

17.1.4. Tính chất vật lý 112

17.1.5. Tính chất hóa học 113

17.1.6. Chất điển hình 123

17.2. Amin đa chức - Diamin 124

17.2.1. Phản ứng với acid nitrơ 125

17.2.2. Phản ứng đóng vòng 126

17.3. Amino alcol và amino phenol 126

17.3.1. Amino alcol 126

17.3.2. Amino phenol 128

Chương 18. HỢP CHẤT DIAZOIC VÀ AZOIC 130

TS. Phạm Minh Thủy

18.1. Hợp chất diazoic 131

18.1.1. Cấu tạo - Danh pháp 131

18.1.2. Phương pháp điều chế 132

18.1.3. Tính chất vật lý 134

18.1.4. Tính chất hóa học 134

18.1.5. Ứng dụng 139

18.2. Hợp chất azoic 139

18.2.1. Phương pháp điều chế 139

18.2.2. Tính chất vật lý 140

18.2.3. Tính chất hóa học 140

18.2.4. Ứng dụng 140

Chương 19. CÁC HỢP CHẤT MÀU 141

TS. Phạm Minh Thủy

19.1. Các khái niệm cơ bản 141

19.1.1. Các thuyết về màu sắc 142
19.1.2. Nhóm mang màu 143
19.1.3. Nhóm tăng màu (nhóm trợ màu) 144
19.1.4. Sự hoà tan và khả năng nhuộm 145
19.2. Các nitro phenol 147
19.3. Các chất màu chứa nhóm amin dẫn xuất của triphenyl methan 148
19.3.1. Cấu trúc 148
19.3.2. Phương pháp điều chế 149
19.3.3. Tính chất 150
19.3.4. Các chất điển hình 150
19.3.5. Ứng dụng 151
19.4. Chất màu azoic 151
19.4.1. Định nghĩa 151
19.4.2. Danh pháp 151
19.4.3. Phương pháp điều chế 151
19.4.4. Cấu trúc của chất màu azoic 152
19.4.5. Tính chất 152
19.4.6. Ứng dụng 152
19.5. Phthalein 153
19.5.1. Điều chế 153
19.5.2. Cấu trúc 154
19.5.3. Ứng dụng 154

Chương 20. LIPID 156

PGS. TS. Nguyễn Quang Đạt

20.1. Định nghĩa và phân loại 156
20.2. Acid béo 157
20.3. Các loại lipid chính 159
20.3.1. Triglycerid 159
20.3.2. Glycerophosphatid 163
20.3.3. Sphingolipid 164
20.3.4. Các lipid khác 165

20.4. Ý nghĩa và ứng dụng của các chất lipid trong công nghiệp và ngành Dược 166
20.5. Xà phòng và chất tẩy rửa 166

Chương 21. CARBOHYDRAT (GLUCID) 168

TS. Giang Thị Sơn

21.1. Định nghĩa, phân loại 168
21.1.1. Carbohydrat đơn giản (monosaccharid) 168
21.1.2. Carbohydrat phức tạp 169
21.2. Monosaccharid 169
21.2.1. Cấu tạo của monosaccharid 169
21.2.2. Hóa lập thể của monosaccharid 171
21.2.3. Danh pháp của monosaccharid 179
21.2.4. Đồng phân của monosaccharid 181
21.2.5. Tính chất của monosaccharid 185
21.2.6. Chất điển hình 193
21.3. Oligosaccharid 195
21.3.1. Disaccharid khử 195
21.3.2. Disaccharid không khử 197
21.4. Polysaccharid 197
21.4.1. Tinh bột 198
21.4.2. Cellulose 200
21.4.3. Glycogen 202
21.4.4. Pectin 202
21.4.5. Chitin 202

Chương 22. AMINOACID - PEPTID - PROTEIN 203

TS. Giang Thị Sơn

22.1. Aminoacid 203
22.1.1. Định nghĩa, phân loại 203
22.1.2. Danh pháp, đồng phân 207
22.1.3. Phương pháp điều chế 208

22.1.4. Tính chất của aminoacid 211
22.2. Peptid 218
22.2.1. Định nghĩa và phân loại 218
22.2.2. Cấu trúc của peptid 219
22.2.3. Tổng hợp peptid 220
22.3. Protein 223
22.3.1. Định nghĩa, phân loại 223
22.3.2. Cấu trúc của protein 225
22.3.3. Phân lập protein 230
22.3.4. Tính chất của protein 230
Chương 23. HỢP CHẤT DỊ VÒNG 232
TS. Phạm Minh Thủy
23.1. Đại cương về hợp chất dị vòng 232
23.1.1. Định nghĩa 232
23.1.2. Phân loại 233
23.1.3. Danh pháp 233
23.1.4. Cấu trúc và hóa tính của dị vòng 240
23.2. Hợp chất dị vòng 5 cạnh 242
23.2.1. Dị vòng 5 cạnh một dị tố 242
23.2.2. Dị vòng 5 cạnh có hai dị tố 254
23.3. Hợp chất dị vòng 6 cạnh 258
23.3.1. Nhóm pyran 258
23.3.2. Nhóm pyridin 260
23.3.3. Dị vòng 6 cạnh có hai dị tố 274
23.4. Dị vòng 7 cạnh 279
23.4.1. Danh pháp 279
23.4.2. Phương pháp điều chế 281
23.4.3. Hóa tính 281

23.5. Hệ ngưng tụ các dị vòng 282
23.5.1. Nhóm purin 282
23.5.2. Nhóm aloxazin và isoaloxazin 285
23.6. Khái niệm về alcaloid 286
23.6.1. Định nghĩa 286
23.6.2. Phân loại 286
23.6.3. Tính chất chung 287
23.6.4. Một số alcaloid thường gặp 287
TÀI LIỆU THAM KHẢO 291

Chương 14

ACID CARBOXYLIC VÀ DẪN CHẤT

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được định nghĩa, phân loại acid carboxylic và các dẫn chất của acid carboxylic.*
2. *Gọi được tên các chất acid carboxylic và các dẫn chất.*
3. *Trình bày được các phương pháp điều chế chính của acid carboxylic và các dẫn chất.*
4. *Trình bày được cấu tạo và các hóa tính chính của acid carboxylic và các dẫn chất.*

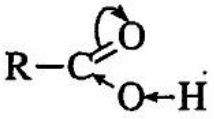
Acid carboxylic (acid hữu cơ) là những hợp chất hữu cơ có chứa nhóm chức carboxyl (–COOH).

Công thức chung: $R-COOH$, $R-C(=O)-OH$

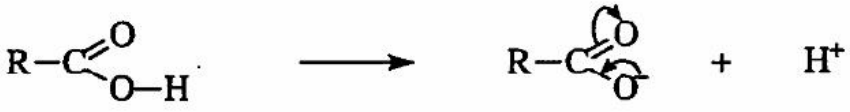
R có thể là H, gốc hydrocarbon aliphatic (no, chưa no) hay gốc aryl (Ar). Vì vậy, có thể coi acid carboxylic là dẫn chất của hydrocarbon do thế nguyên tử hydro bằng nhóm carboxyl.

Cấu tạo của nhóm carboxyl:

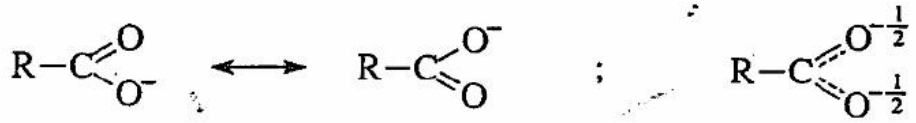
Thông thường người ta biểu diễn cấu tạo của nhóm carboxyl trong phân tử carboxylic như sau:



Trong đó nhóm hydroxyl gắn trực tiếp với nhóm carbonyl, chịu ảnh hưởng cảm ứng của nhóm carbonyl, đồng thời đôi điện tử không phân chia của oxy ở nhóm hydroxyl liên hợp với liên kết π của nhóm carbonyl. Cả hai hiệu ứng này đều có tác dụng làm liên kết O–H phân cực về phía oxy nên proton phân ly dễ dàng hơn.



Do vậy, tính acid của acid hữu cơ mạnh hơn alcol rất nhiều. Hơn nữa, khi proton phân ly, ion carboxylat tạo thành có cấu tạo cân đối:



Vì vậy, ion này bền, ổn định hơn. Đó cũng là nguyên nhân làm tăng tính acid của acid carboxylic.

Bằng phương pháp đo với tia X, người ta đã xác định được rằng ở phân tử natri formiat ($R-C(=O)-ONa$) độ dài của các liên kết giữa nguyên tử carbon với hai nguyên tử oxy thì bằng nhau (1,27 Å).

Phân loại: có thể chia acid hữu cơ thành 3 nhóm:

– Acid carboxylic no

– Acid carboxylic chưa no

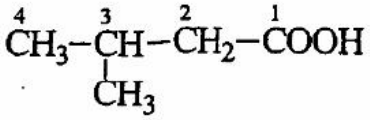
– Acid poly carboxylic no và chưa no

14.1. ACID CARBOXYLIC NO

14.1.1. Danh pháp

14.1.1.1. Danh pháp IUPAC

Tên của acid xuất phát từ tên của hydrocarbon tương ứng thêm tiếp vị ngữ oic. Mạch chính là mạch dài nhất có chứa nhóm carboxyl.

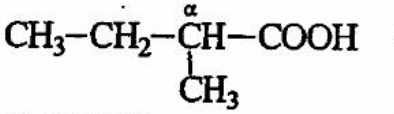


Acid 3-methyl-1-butanoic

14.1.1.2. Danh pháp thông thường

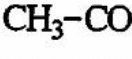
a. Đối với acid hữu cơ đầu dãy:

Thường dùng tên xuất phát từ nguồn gốc của chúng. Trong tên thông thường có thể dùng các chữ Hylạp α, β, δ, γ... để chỉ vị trí của nhóm thế đối với nhóm carboxyl.



Acidα-methyl butyric

Acid formic, lấy từ kiến (formica - con kiến)

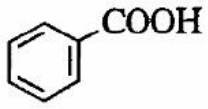


Acid acetic, lấy từ dấm (acetum - dấm)

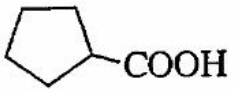
Acid butyric, có trong thành phần của bơ (butyrum - bơ)

b. Với acid vòng:

Có thể coi hydro của vòng được thay thế bởi chức acid (–COOH): carboxylic.



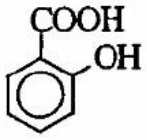
Acid benzen carboxylic



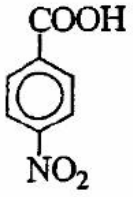
Acid cyclopentan carboxylic

c. Các acid thơm

Với nhóm carboxyl gắn trực tiếp vào nhân thơm, được coi là dẫn chất của acid benzoic.



Acid o-hydroxy benzoic



Acid p-nitro benzoic

Bảng 14.1. Danh pháp và tính chất vật lý của một số acid

Công thức	Danh pháp thông thường	Danh pháp IUPAC	$t°_c$ (°C)	$t°_s$ (°C)
HCOOH	Acid formic	Acid methanoic	8,4	101
CH_3COOH	Acid acetic	Acid ethanoic	16,6	118
CH_3CH_2COOH	Acid propionic	Acid propanoic	–21	141
$CH_3(CH_2)_2COOH$	Acid butyric	Acid butanoic	–5	164
$CH_3(CH_2)_3COOH$	Acid valeric	Acid pentanoic	–34	186
$CH_3(CH_2)_4COOH$	Acid caproic	Acid hexanoic	–3	205
$CH_3(CH_2)_5COOH$	Acid enantic	Acid heptanoic	–8	223
$CH_3(CH_2)_6COOH$	Acid caprylic	Acid octanoic	17	239
$CH_3(CH_2)_7COOH$	Acid pelagonic	Acid nonanoic	15	255
$CH_3(CH_2)_8COOH$	Acid capric	Acid decanoic	32	270
$CH_3(CH_2)_9COOH$		Acid undecanoic	30,5	280
$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	Acid lauric	Acid dodecanoic	44	299
$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	Acid myristic	Acid tetradecanoic	54	251
$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	Acid palmitic	Acid hexadecanoic	63	267
$CH_3(CH_2)_{15}COOH$	Acid stearic	Acid octadecanoic	72	383
$C_6H_5–CH_2–COOH$	Acid phenyl acetic	Acid 2-phenyl etanoic	76,7	265

14.1.2. Phương pháp điều chế

Acid carboxylic tồn tại khá phổ biến trong tự nhiên:

- Ở dạng tự do: acid formic có trong kiến, acid acetic do lên men alcol ethylic, acid butyric do lên men glucid...
- Ở dạng kết hợp: ester (glycerid).

Để điều chế acid monocarboxylic no, có thể dùng các phương pháp sau đây:

14.1.2.1. Oxy hóa alcol bậc nhất, aldehyd, ceton, hydrocarbon

Các tác nhân oxy hóa là $KMnO_4$ (trong môi trường acid hoặc kiềm), CrO_3, HNO_3, Ag_2O, peroxyd...

$$RCH_2OH \xrightarrow{[O]} R-CH=O \xrightarrow{[O]} R-COOH$$

$$R-CO-R' + R''-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-O-H \longrightarrow R-COOR' + R''-COOH$$

$$R-COOR' \xrightarrow[H_2O]{H^+} R'-OH + R-COOH$$

Thí dụ: $C_6H_5-CH_2OH \xrightarrow{[O]} C_6H_5-COOH$

- *Oxy hóa alken:* phân tử olefin bị bẻ gãy ở liên kết đôi tạo ra 2 acid:

$$R-CH=CH-R' \xrightarrow{[O]} R-COOH + R'-COOH$$

- *Oxy hóa alkan:* đòi hỏi nhiệt độ, áp suất cao và có mặt chất xúc tác như muối mangan, molypden, vanadi...

$$R-CH_3 + 3/2\,O_2 \xrightarrow[\text{Xúc tác}]{t^o,\ P} R-COOH + H_2O$$

Người ta sử dụng phản ứng này để chuyển các alkan là nguyên liệu rẻ tiền, dễ kiếm (từ dầu mỏ...) thành các acid béo cao dùng trong việc điều chế xà phòng hoặc chất béo nhân tạo.

- *Oxy hóa alkyl benzen:* $Ar-R \xrightarrow[\text{hoặc } K_2Cr_2O_7]{KMnO_4} Ar-COOH$

Thí dụ: $O_2N-C_6H_4-CH_3 \xrightarrow[\text{Đun nóng}]{K_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4} O_2N-C_6H_4-COOH$

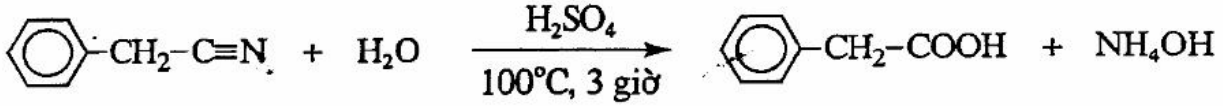
14.1.2.2. thủy phân hợp chất nitril

Thuỷ phân hợp chất nitril bằng acid hoặc kiềm là phương pháp tổng hợp tốt nhất, thường dùng trong phòng thí nghiệm.

$$R-C\equiv N \xrightarrow[H^+ \text{ hay } OH^-]{H_2O} R-\overset{\overset{NH}{\|}}{C}-OH \longrightarrow R-\overset{\overset{NH_2}{|}}{C}=O \xrightarrow{H_2O} R-COOH + NH_3$$

Thí dụ:

$$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv N + 2H_2O \xrightarrow{KOH} CH_3-CH_2-CH_2-COOH + NH_4OH$$



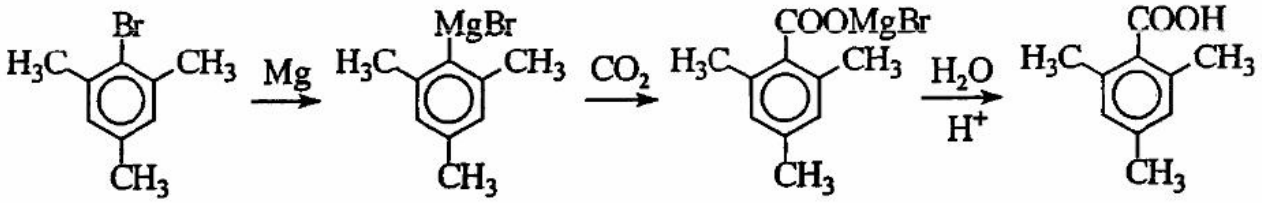
14.1.2.3. Tác dụng các hợp chất cơ kim với carbon dioxyd

$$RMgX + CO_2 \longrightarrow RCOOMgX \xrightarrow[H^+]{H_2O} R-COOH + Mg(OH)X$$

$$RLi + CO_2 \longrightarrow RCOOLi \xrightarrow[H^+]{H_2O} R-COOH + LiOH$$

Thường người ta cho dung dịch hợp chất cơ kim vào "nước đá khô" (tuyết carbonic) nghiền nhỏ và khuấy trộn mạnh.

Thí dụ:



14.1.2.4. Thủy phân ester, clorid acid, amid

– Thủy phân ester với xúc tác acid, hoặc kiềm:

$$RCOOR' + H_2O \longrightarrow RCOOH + R'OH$$

Phản ứng này được sử dụng để điều chế các acid béo cao từ chất béo.

– Thủy phân clorid acid, amid:

$$RCOCl + H_2O \longrightarrow RCOOH + HCl$$

$$RCONH_2 + H_2O \longrightarrow RCOOH + NH_3$$

14.1.2.5. Tổng hợp từ carbon oxyd

– Khi đun nóng natri alcolat với carbon oxyd dưới áp suất, ta thu được muối natri của acid carboxylic:

$$RONa + CO \longrightarrow RCOONa \longrightarrow RCOOH$$

– Có thể đun nóng alcol với carbon oxyd ở 125 → 180°C, áp suất 500atm, có mặt xúc tác BF_3 và một ít nước:

$$ROH + CO \longrightarrow RCOOH$$

– Trong công nghiệp, người ta có thể điều chế acid béo bằng cách đun nóng olefin với carbon oxyd và hơi nước dưới áp suất, ở nhiệt độ 300 → 400°C, có mặt xúc tác (như acid phosphoric):

$$CH_2{=}CH_2 + CO + H_2O \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}COOH$$

$$CH_3{-}CH{=}CH_2 + CO + H_2O \longrightarrow CH_3{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}{-}COOH$$

14.1.2.6. Tổng hợp từ ester của acid malonic

Ester của acid malonic (thường dùng là ethyl malonat) tác dụng với dẫn chất halogen (RX) xúc tác base (alcolat: $C_2H_5O^-$) tạo ra các acid carboxylic mạch thẳng hoặc phân nhánh tùy thuộc vào sự lựa chọn dẫn chất halogen:

$$RX + CH_2(COOC_2H_5) \xrightarrow[\text{Đun nóng}]{NaOC_2H_5} RCH(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[2)\ \text{Đun nóng}]{1)\ NaOC_2H_5} RCH_2COOH$$

$$RX + R'CH(COOC_2H_5) \xrightarrow{NaOC_2H_5} RR'C(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[2)\ \text{Đun nóng}]{1)\ H_2O,\ H^+} RR'CHCOOH$$

Quá trình phản ứng xảy ra như sau:

Khi có xúc tác base ($C_2H_5O^-$), ester malonic chuyển thành tác nhân ái nhân $^-CH(COOC_2H_5)_2$ và sau đó tác dụng với dẫn chất halogen (RX). Tiếp theo là quá trình thủy phân ester và decarboxyl hóa để tạo thành acid carboxylic:

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 + C_2H_5O^- \longrightarrow {}^-CH(COOC_2H_5)_2 + C_2H_5OH$$

$${}^-CH(COOC_2H_5)_2 + RX \longrightarrow RCH(COOC_2H_5)_2 + X^-$$

$$RCH(COOC_2H_5)_2 + 2H_2O \xrightarrow{H^+} RCH(COOH)_2 + 2C_2H_5OH$$

$$RCH(COOH_2 \xrightarrow{\text{Decarboxyl hóa}} RCH_2COOH$$

14.1.2.7. Tổng hợp từ ester acetoacetat và cyan acetat

$$RX + CH_3{-}CO{-}CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{NaOC_2H_5} CH_3{-}CO{-}\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}COOC_2H_5$$

$$\xrightarrow[\text{hoặc } OH^-]{H^+} RCH_2C(=O)OH$$

$$RX + CH_3{-}CO{-}\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{CH}}COOC_2H_5 \xrightarrow{NaOC_2H_5} CH_3{-}CO{-}\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{\overset{\displaystyle R'}{\overset{|}{C}}}}{-}COOC_2H_5$$

$$\xrightarrow[\text{hoặc } OH^-]{H^+} R{-}\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{CH}}{-}C(=O)OH$$

$$RX + NCCH_2{-}COOC_2H_5 \xrightarrow{NaOC_2H_5} NC{-}\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}{-}COOC_2H_5$$

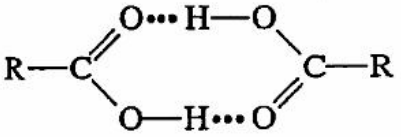
$$\xrightarrow[2)\ \text{Đun nóng}]{1)\ H^+ \text{ hoặc } OH^-} RCH_2C(=O)OH$$

Phương pháp này có thể thu được các acid có cấu tạo tùy ý, tuy nhiên trong sản phẩm có thể lẫn aceton.

14.1.3. Tính chất vật lý

Do cấu tạo của nhóm carboxyl, nên acid có khả năng tạo thành liên kết hydro bền vững hơn cả alcol (vì liên kết O–H trong phân tử acid phân cực mạnh hơn), vì vậy nó ảnh hưởng rất lớn đến tính chất vật lý của acid.

Thực tế ở trạng thái rắn và lỏng, về cơ bản acid carboxylic tồn tại ở dạng dime vòng:

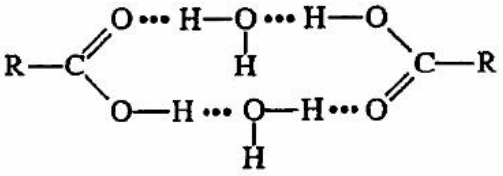


Trạng thái dime này được bảo toàn với một mức độ nhất định ngay ở trạng thái hơi và cả trong dung dịch loãng.

Ở điều kiện thường, các acid thấp là chất lỏng linh động, không màu, mùi xốc kích thích. Từ acid 5-11C là chất lỏng sánh như dầu. Các acid cao là chất rắn không mùi. Acid thơm đều là chất rắn.

Độ sôi của các acid có cấu trúc mạch thẳng tăng lên khi số carbon trong phân tử tăng. Các acid có số carbon chẵn có nhiệt độ nóng chảy cao hơn acid có số carbon lẻ trước và sau nó (do có sự khác nhau trong cấu trúc tinh thể).

Các acid mạch hở thấp (acid formic, acid acetic, acid propionic) tan vô hạn trong nước, đó là do các phân tử nước có thể solvat hóa nhóm carboxyl (nhóm carboxyl là nhóm thân nước - hydrophyl) tạo liên kết hydro:



Khi chiều dài mạch carbon tăng và mức độ phân nhánh của gốc R tăng lên thì độ tan giảm đi nhiều. Các acid có số carbon > 11 hoàn toàn không tan trong nước.

* *Phổ hồng ngoại* của acid monocarboxylic no: đối với nhóm chức –COOH có các dải hấp thu đặc trưng sau:

$\nu_{C=O}$ của acid monome (ở trạng thái hơi hay trong dung dịch loãng) có tần số trung bình là 1790 cm^{-1}, còn $\nu_{C=O}$ của các acid dime (ở trạng thái kết tinh hay trong dung dịch đặc) có tần số trung bình là 1710 ± 10 cm^{-1}.

ν_{OH} của acid monome có tần số trung bình 3500 - 3570 cm^{-1} (ứng với nhóm –OH tự do).

Còn ν_{OH} của acid dime có tần số khoảng 3000 cm^{-1} và dải hấp thụ rộng, điều này chứng tỏ sự tạo liên kết hydro giữa hai phân tử acid.

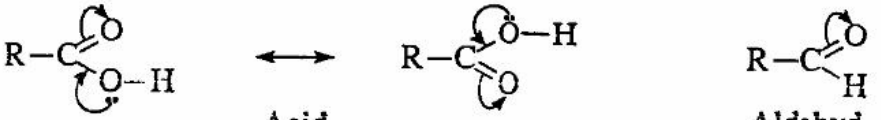
– Trong vùng tử ngoại: nhóm carboxyl hấp thụ ở bước sóng ngắn nhiều hơn so với nhóm carbonyl.

Thí dụ:

	λ	ε_{max}
CH_3COOH	197 nm	60
CH_3CHO	293 nm	12

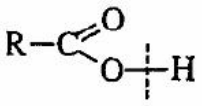
14.1.4. Tính chất hóa học

Nhóm carboxyl là tổ hợp của hai nhóm carbonyl (C=O) và nhóm hydroxyl (OH). Hai nhóm này có ảnh hưởng lẫn nhau rất mạnh do sự liên kết của ocbital π và cặp electron không liên kết của oxy trong nhóm OH. Kết quả là liên kết O–H của acid yếu hơn so với alcol, và điện tích dương (δ^+) của carbon trong nhóm carboxyl nhỏ hơn so với aldehyd.

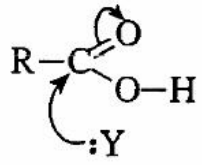


Nhóm carboxyl và gốc R cũng có ảnh hưởng qua lại lẫn nhau.

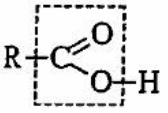
Đa số các phản ứng của acid carboxylic thể hiện trong bốn loại phản ứng sau:

1. 

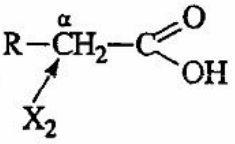
Phản ứng làm đứt liên kết O–H: sự phân ly acid, tạo muối với kim loại...

2. 

Phản ứng xảy ra ở nguyên tử carbon của nhóm carboxyl: đa số các phản ứng này là tấn công nucleophyl của tác nhân Y vào nguyên tử carbon của nhóm carboxyl, tiếp theo là sự cắt đứt liên kết C–O tạo thành ester, acylclorid...

3. 

Decarboxyl hoá, thí dụ: phản ứng điện ly theo Kolbe - điện ly muối natri hay kali của acid carboxylic.

4. 

Phản ứng thế ở nguyên tử C_α, thí dụ: thế hydro ở C_α bằng halogen.

14.1.4.1. Phản ứng làm đứt liên kết O–H

a. Tính acid:

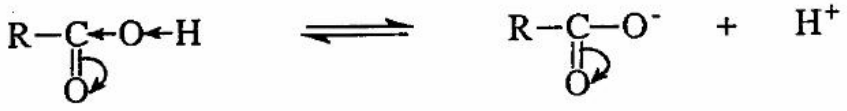
So với các acid vô cơ như HCl, HNO_3, H_2SO_4 thì các acid carboxylic là những acid yếu. Hằng số phân ly acid của chúng chỉ khoảng 10^{-5} trong dung dịch nước.

$$RCOOH + H_2O \rightleftharpoons RCOO^- + H_3O^+$$

$$K_A = \frac{[RCOO^-][H_3O^+]}{[RCOOH]} = 10^{-5}$$

Tuy nhiên, lực acid của acid carboxylic còn mạnh hơn nhiều so với alcol: K_A của acid acetic mạnh gấp 10^{10} so với K_A của ethanol.

Tính acid của acid carboxylic có thể được giải thích như sau: oxy của nhóm C=O trong nhóm carboxyl có độ âm điện cao, gây ra sự chuyển dịch điện tử về phía nó, do đó làm cho liên kết giữa H và O của nhóm O–H bị phân cực, cặp điện tử của liên kết lệch về phía oxy, và H dễ dàng tách ra dưới dạng proton:

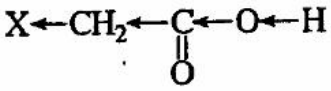


Bảng 14.2. Giá trị pKa của một số acid

Acid	pKa	Acid	pKa
Formic	3,75	Pentanoic	4,86
Acetic	4,76	Benzoic	4,17
Propionic	4,87	Phenylacetic	4,26
Butyric	4,82		

Sự có mặt của các nhóm thế ở gốc R, Ar, có ảnh hưởng rõ rệt đến lực acid:

– Các nhóm hút điện tử (có hiệu ứng –I) làm tăng lực acid của acid carboxylic, do ảnh hưởng cảm ứng của nhóm này.

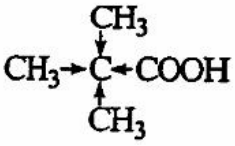


Thí dụ: khi thay thế H trong gốc CH_3 của acid acetic bằng các nhóm thế: halogen, nitro, nitril....

Acid	pKa
$H_3C–COOH$	4,76
$N\equiv C–CH_2–COOH$	2,47
$O_2N–CH_2–COOH$	1,68
$Cl–CH_2–COOH$	0,65

Nếu thế cả 3 nguyên tử H trong nhóm CH_3 của acid acetic, tạo ra acid tricloacetic, có tính acid mạnh gần như acid vô cơ ($K_A = 3{,}0.10^{-1}$).

– Ngược lại, các nhóm thế đẩy điện tử (có hiệu ứng +I) làm giảm lực acid (các acid có mạch carbon càng dài, tính acid càng giảm).

Acid	pKa
H–COOH	3,75
CH_3→COOH	4,76
CH_3CH_2→COOH	4,87
	5,06

Hằng số phân ly của acid benzoic biến đổi theo bản chất và vị trí các nhóm thế.

Bảng 14.3. Giá trị pKa của một số acid benzoic có nhóm thế

Vị trí \ Nhóm thế	CH_3	OCH_3	OH	Cl	NO_2
Para	4,37	4,47	4,54	3,98	3,43
Meta	4,27	4,09	4,08	3,83	3,49
Ortho	3,91	4,09	2,98	2,94	2,17

b. Acid carboxylic tác dụng với kim loại, oxyd kim loại, hydroxyd kim loại và muối của acid yếu:

Khi đó nguyên tử hydro được thay thế bằng kim loại:

$$2RCOOH + 2Na \longrightarrow 2RCOONa + H_2$$

$$2RCOOH + MgO \longrightarrow (RCOO)_2Mg + H_2O$$

$$RCOOH + NaOH \longrightarrow RCOONa + H_2O$$

$$2RCOOH + Na_2CO_3 \longrightarrow 2RCOONa + H_2O + CO_2$$

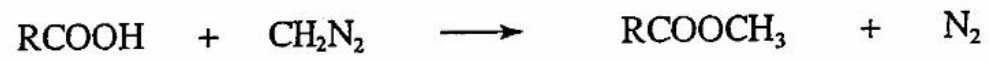
Tuy nhiên, vì là acid yếu nên muối carboxylat của kim loại kiềm thủy phân mạnh trong dung dịch nước và bị acid vô cơ đẩy ra khỏi muối của chúng.

$$RCOONa + H_2O \rightleftharpoons RCOOH + NaOH$$

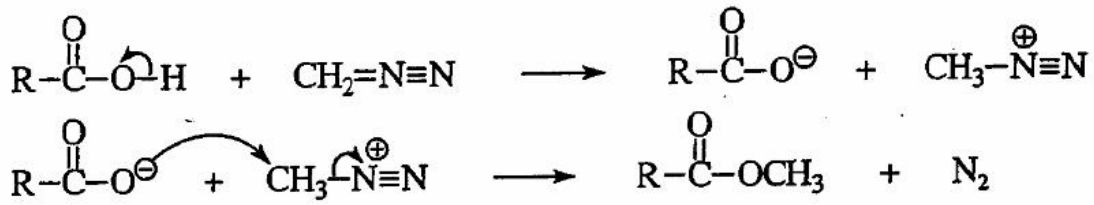
$$RCOONa + HX \longrightarrow RCOOH + NaX$$

c. Acid carboxylic tác dụng với các amin, tạo muối:

d. Tác dụng với diazomethan tạo methyl carboxylat:



Cơ chế phản ứng:

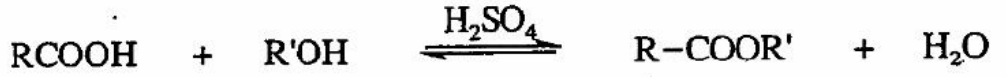


14.1.4.2. Phản ứng xảy ra ở nguyên tử carbon của nhóm –COOH

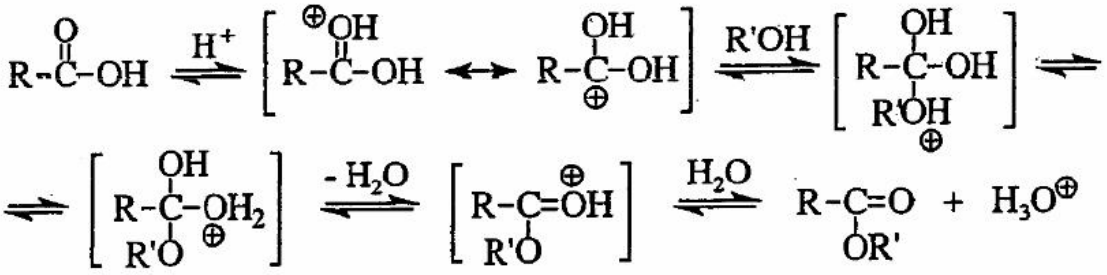
Nhóm carboxyl phân cực, nguyên tử carbon của nhóm carboxyl tích một phần điện tích dương (do sự phân cực của nối đôi carbonyl và do sự chuyển dịch đôi điện tử không phân chia của nhóm oxy trong nhóm hydroxyl - hiệu ứng liên hợp p, π). Nguyên tử carbon có thể nhận sự tấn công nucleophyl của một số tác nhân và thường các phản ứng này dùng acid làm chất xúc tác. Vai trò của acid là làm tăng mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon của nhóm carboxyl, tạo điều kiện cho sự tấn công nucleophyl của tác nhân . Tiếp theo đó thường xảy ra sự đứt liên kết C–OH, hoàn trả lại chất xúc tác và cho sản phẩm cuối cùng.

a. Phản ứng ester hóa:

Acid carboxylic tác dụng với alcol với sự có mặt của acid vô cơ mạnh làm xúc tác thì tạo ra ester. Phản ứng ester hóa có tính thuận nghịch và thường dùng H_2SO_4 đặc hoặc hydroclorid khan làm xúc tác.



Cơ chế phản ứng như sau:

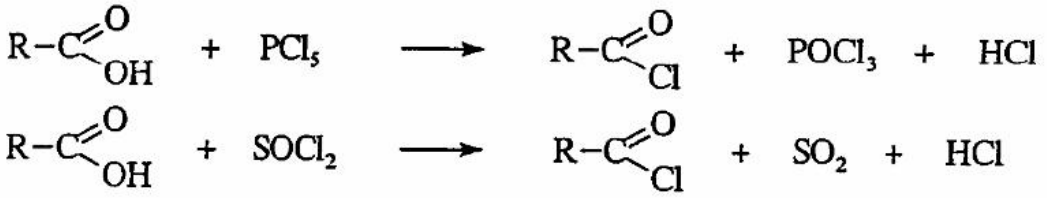


Nhờ phương pháp nguyên tử đánh dấu, người ta đã chứng minh được rằng: trong phản ứng ester hóa thì OH của acid carboxylic và H của alcol được tách ra, tạo phân tử nước:

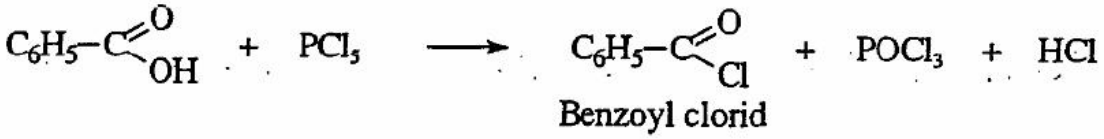
Riêng với alcol bậc 3 trong phản ứng ester hóa thì OH của alcol và H của acid carboxylic được tách ra để tạo phân tử nước.

b. Phản ứng tạo halogenid acid (acyl halogenid)

Acid carboxylic phản ứng với phosphor pentaclorid, phosphor triclorid, thionyl clorid sẽ tạo thành acyl clorid do sự thế nhóm OH bằng clor:



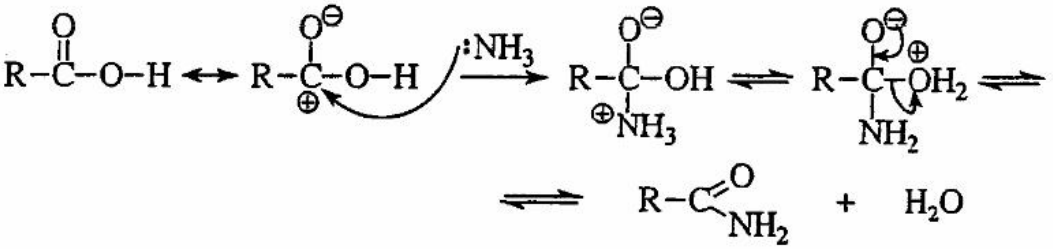
Thí dụ:



Benzoyl clorid

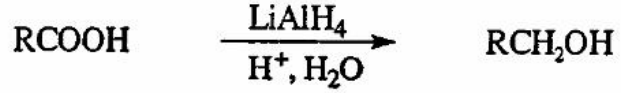
c. Phản ứng tạo amid: Tác dụng với amoniac

Cơ chế phản ứng:

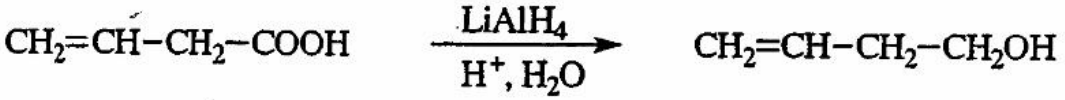


14.1.4.3. Phản ứng khử hóa acid carboxylic

Acid carboxylic khó bị khử hóa bằng hydro có mặt xúc tác kim loại, cũng như bằng tác dụng của natri trong alcol. Nhưng khi tác dụng với $LiAlH_4$, có thể khử hóa acid thành alcol bậc 1.



Thí dụ:

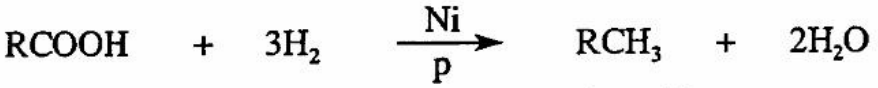


Phản ứng xảy ra mãnh liệt, giai đoạn đầu có sự tạo thành muối phức của nhôm và tách hydro:

Tiếp theo xảy ra sự di chuyển của ion hydrid từ nhôm đến carbon, kết quả tạo thành aldehyd sau đó thành alcol:

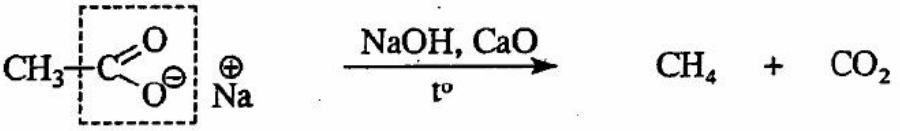
Thực ra sản phẩm phản ứng là phức alcolat nhôm. Khi thủy phân phức này bằng dung dịch acid, ta được alcol:

- Khi đun nóng lâu acid carboxylic với acid hydroiodic và một ít phospho đỏ, sẽ tạo thành parafin.
- Cũng có thể khử acid carboxylic đến hydrocarbon bằng cách đun nóng dưới áp suất, có mặt chất xúc tác nickel:



14.1.4.4. Phản ứng decarboxyl hóa acid carboxylic

Trong những điều kiện nhất định, các acid carboxylic có thể bị decarboxyl hóa (loại đi dưới dạng CO_2). Mức độ dễ dàng của sự decarboxyl hóa phụ thuộc nhiều vào bản chất của acid. Đối với một số acid, phản ứng xảy ra khi đun nóng, muối natri của chúng với sự có mặt của vôi tôi xút:

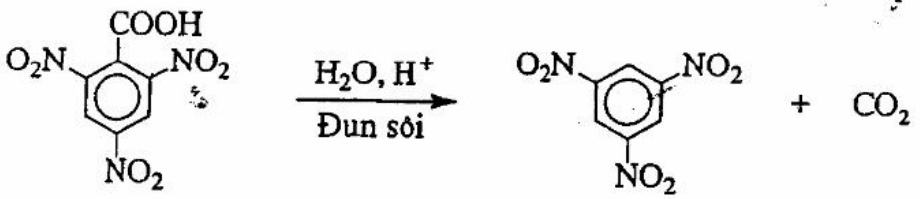


Khi có mặt trong phân tử acid những nhóm thế hút điện tử (có hiệu ứng –I) liên kết với C_α, acid bị loại nhóm carboxyl dễ dàng.

Thí dụ: các acid sau, khi đun nóng ở nhiệt độ 100 - 150°C sẽ xảy ra decarboxyl hóa:

$O_2N–CH_2–COOH$	Acid nitroacetic
$HOOC–CH_2–COOH$	Acid malonic
$N\equiv C–CH_2–COOH$	Acid cyanacetic
$H_3C–CO–CH_2–COOH$	Acid acetoacetic
$Cl_3C–COOH$	Acid tricloacetic

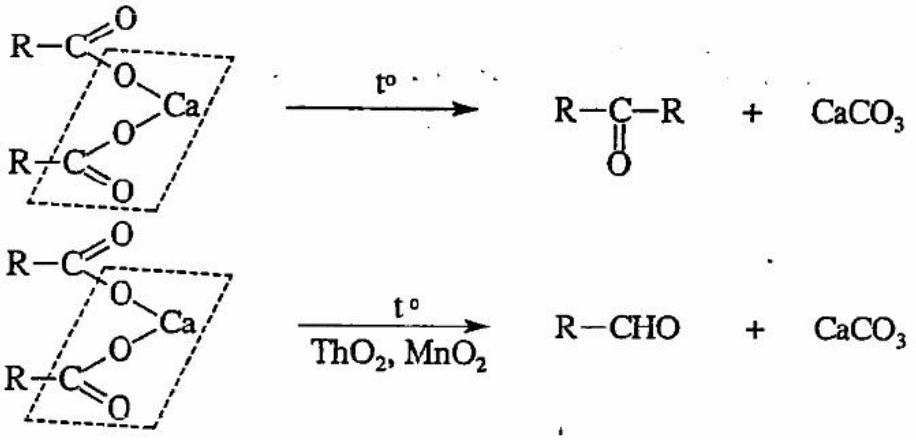
– Acid thơm có những nhóm hút điện tử ở vị trí ortho, para đối với nhóm carboxyl, làm dễ dàng cho sự decarboxyl hóa:



– Phản ứng loại nhóm carboxyl còn có thể xảy ra khi điện ly muối natri hoặc kali của carboxylic (phản ứng điện ly theo Kolbe):

$$2RCOO^{\ominus}Na^{\oplus} + 2H_2O \xrightarrow{\text{Điện ly}} \underbrace{R{-}R + 2CO_2}_{\text{Anốt}} + \underbrace{NaOH + H_2}_{\text{Catốt}}$$

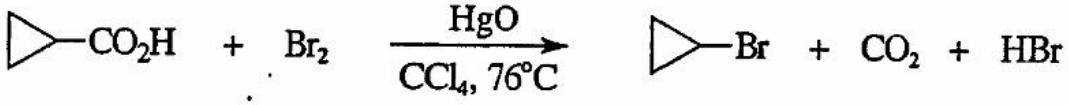
– Phản ứng tạo ceton: khi đun nóng muối kiềm thổ của acid béo hoặc cho hơi acid đi qua thori oxyd, mangan xảy ra phản ứng tạo ceton, aldehyd:



– Phản ứng Hunsdiecker: là phản ứng decarboxyl hóa muối bạc của acid carboxylic, khi có mặt halogen:

$$R{-}COOAg + Br_2 \xrightarrow[76°C]{CCl_4 \text{ khan}} R{-}Br + AgBr + CO_2$$

Phản ứng này có thể xem như phản ứng thoái biến của acid carboxylic và có thể dùng để tổng hợp alkyl halogenid. Phản ứng này ít dùng do khó điều chế muối bạc khan. Tuy nhiên, có thể đạt kết qủa tốt khi dùng acid hữu cơ và thủy ngân (II) oxyd làm chất xúc tác:



14.1.4.5. Phản ứng của gốc hydrocarbon

a. Phản ứng ở nguyên tử C_α của acid carboxylic: Phản ứng halogen hóa gốc alkyl.

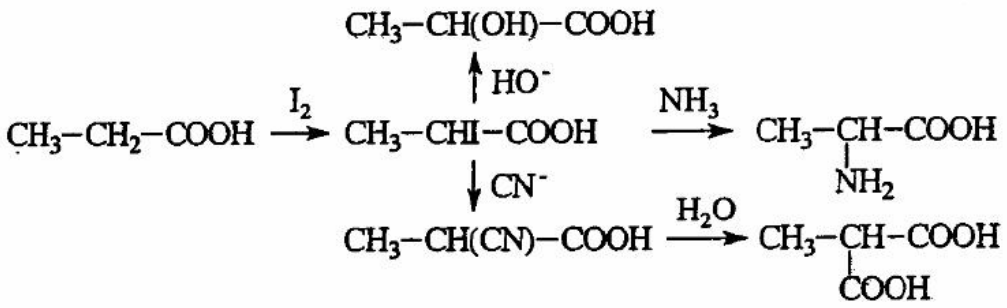
Do hiệu ứng siêu liên hợp với nhóm carbonyl, nguyên tử H_α trong gốc của acid dễ bị thay thế bởi halogen. Phản ứng tiến hành tốt nhất khi có mặt một lượng nhỏ phosphor đỏ (phản ứng Hell - Volhard - Zelinskii):

$$R{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{Br_2/p} R{-}CHBr{-}COOH \xrightarrow{Br_2/p} R{-}CBr_2{-}COOH$$

Phản ứng clor hóa xảy ra theo cơ chế gốc, xảy ra chủ yếu ở vị trí β và γ và một lượng nhỏ sản phẩm thế ở vị trí α:

$$CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow[h\nu]{Cl_2} \begin{cases} CH_3{-}CH_2{-}CHCl{-}COOH & (5\%) \\ CH_3{-}CHCl{-}CH_2{-}COOH & (64\%) \\ ClCH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH & (31\%) \end{cases}$$

Dẫn chất α-halogeno acid rất dễ dàng tham gia phản ứng thế halogen bằng các tác nhân nucleophyl như: CN^-, HO^-, I^-, $^-NH_2$... theo cơ chế S_N2. Vì vậy, có thể ứng dụng để điều chế nhiều loại dẫn chất khác nhau của acid:



b. Phản ứng oxy hóa:

Nhìn chung các acid carboxylic tương đối bền với các chất oxy hóa. Tuy nhiên, khi tác dụng lâu chất oxy hóa mạnh với acid sẽ dẫn đến sự phân huỷ acid.

- Phản ứng oxy hóa nhờ xúc tác men tạo acid β-oxocarboxylic đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa chất béo.

$$R{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{Men} R{-}CO{-}CH_2{-}COOH$$

acid β-oxo carboxylic

- Dung dịch H_2O_2 loãng oxy hóa chậm acid béo ở vị trí β tạo ra oxy acid, rồi đến cetoacid.

$$R{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{H_2O_2} R{-}\underset{OH}{CH}{-}CH_2{-}COOH \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{H_2O_2} R{-}\underset{O}{C}{-}CH_2{-}COOH$$

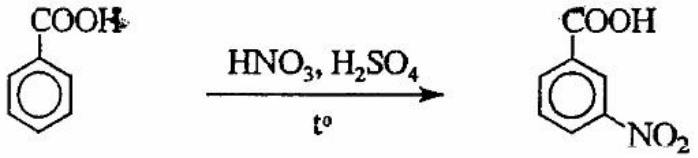
- Chất oxy hóa là SeO_2, tạo ra acid α-oxocarboxylic.

$$R{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH + SeO_2 \longrightarrow R{-}CH_2{-}\underset{O}{C}{-}COOH + H_2O + Se$$

c. Phản ứng vào gốc hydrocarbon thơm:

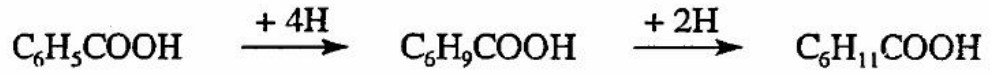
- Phản ứng thế ái điện tử (S_E): nhóm –COOH hút điện tử làm giảm hoạt tính của nhân thơm. Các phản ứng thế ái điện tử sẽ xảy ra ở vị trí meta:

Thí dụ:



- Phản ứng hydrogen hóa nhân thơm: xảy dễ dàng hơn so với sự hydrogen hóa hydrocarbon thơm.

Thí dụ: khi hydrogen hóa acid benzoic, tuỳ theo điều kiện sẽ cộng hợp 4 hay 6 nguyên tử hydro với sự tạo thành acid tetrahydrobenzoic hoặc hexahydro benzoic.

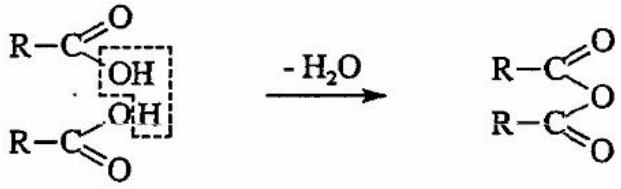


Ngoài các phản ứng trên, acid carboxylic có thể tham gia các phản ứng tạo thành dẫn chất của chúng: amid, nitril, anhydrid:

- Khi đun nóng muối amoni của acid béo, sẽ tạo thành amid:

Khi đun nóng tiếp tục với P_2O_5, sẽ tách ra phân tử nước thứ hai, tạo thành nitril:

- Khi đun nóng với hợp chất hút nước mạnh (ví dụ: P_2O_5), hai phân tử acid mất một phân tử nước, cho ta anhydrid:

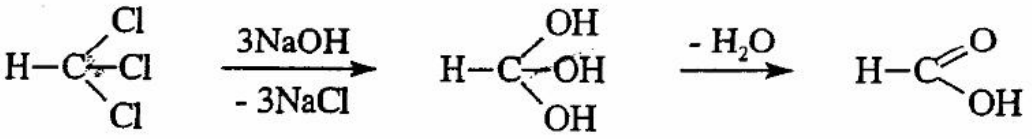


14.1.5. Chất điển hình

**** Acid formic (acid methanoic):*** H–COOH

Acid formic là acid monocarboxylic đơn giản nhất, lần đầu tiên thu được vào thế kỷ XVII từ kiến đỏ (formica rufa) bằng cách cất với nước. Acid formic khá phổ biến trong thiên nhiên, với lượng nhỏ trong các loài động vật và thực vật.

- Trong phòng thí nghiệm, có thể điều chế acid formic bằng nhiều cách: oxy hóa alcol methylic, formaldehyl, thủy phân cloroform, decarboxyl hóa acid oxalic...

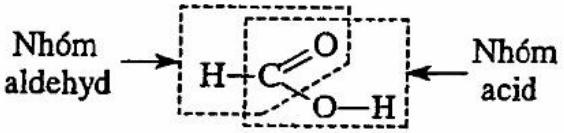


- Trong công nghiệp, acid formic được điều chế bằng cách đun nóng natri hydroxyd với carbon mono oxyd ở 120°C và áp suất từ 6 - 10 atm.

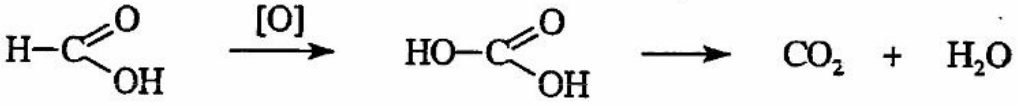
Sau đó cho tác dụng natri formiat với H_2SO_4, rồi cất acid formic được giải phóng ra.

Acid formic là chất lỏng, không màu, linh động có mùi hăng kích ứng mạnh, ăn da, sôi ở 101°C tan trong nước với bất kỳ tỷ lệ nào.

Khác với các acid khác của dãy đồng đẳng, acid formic có một hydro gắn với nhóm carbonyl, vì vậy nó có tính khử mạnh (nhóm aldehyd).



Acid formic bị oxy hóa ngay cả với những chất oxy hóa nhẹ như thuốc thử Tollens và thuốc thử Fehling, tạo thành CO_2 và H_2O.



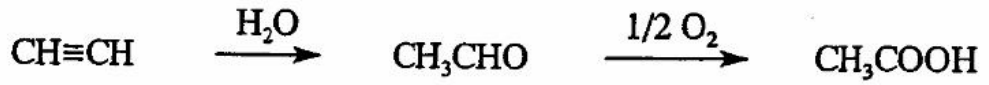
Khi đun nóng với H_2SO_4 đặc, acid formic bị phân hủy thành oxyd carbon và nước. Phản ứng này dùng để điều chế carbon oxyd tinh khiết.

Acid formic được dùng trong công nghiệp thuộc da, và trong công nghiệp dệt làm chất xử lý nguyên liệu trước khi nhuộm vải sợi.

Acid acetic (acid ethanoic): CH_3–COOH

Acid acetic dưới dạng dấm, được biết đến từ thời thượng cổ và phân riêng được từ năm 1720.

- Acid acetic được điều chế trong công nghiệp bằng cách oxy hóa acetaldehyd bằng oxy của không khí, có mặt mangan acetat làm xúc tác.



- Phương pháp cổ điển điều chế acid acetic là cất khan gỗ. Chất lỏng ngưng tụ thu được chứa 10% acid acetic, đem trung hòa bằng vôi (tạo calci acetat lắng xuống), cất tách những chất dễ bay hơi (methanol, aceton).

Sau đó cho acid sulfuric vào và cất, ta được acid acetic. Cũng có thể dùng dung môi hữu cơ (ethyl acetat hoặc isopropyl ether) để chiết acid acetic.

– Lên men dấm dung dịch alcol ethylic:

$$CH_3CH_2OH + O_2 \xrightarrow{\text{Mycoderma aceti}} CH_3COOH + H_2O$$

Bằng phương pháp này thu được dung dịch acid acetic 3 - 15%.

Ở nhiệt độ thường, acid acetic là chất lỏng không màu, mùi dấm mạnh, sôi ở 118°C. Acid acetic khan, đông đặc ở 16°C thành tinh thể. Người ta gọi acid acetic khan là acid acetic băng hay acid acetic kết tinh được.

Acid acetic tan trong nước với bất kỳ tỷ lệ nào, tan trong alcol, ether, benzen, không tan trong carbon disulfid, bền với tác nhân oxy hóa.

Acid acetic được ứng dụng rộng rãi trong công nghiệp hóa học: làm dung môi, dùng để điều chế aceton, tổng hợp chất thơm, phẩm nhuộm...

Acid n-butyric: $CH_3CH_2CH_2COOH$

Là chất lỏng không màu, mùi khó chịu, sôi ở 162°C, tan trong nước, alcol, ether. Ở trạng thái tự do, acid butyric có trong bắp thịt, mồ hôi và phân động vật. Ở trạng thái kết hợp, acid butyric có trong thành phần của bơ.

Acid butyric được sử dụng để điều chế ester làm chất thơm, dung môi, chất hóa dẻo...

Các acid béo cao:

Các acid béo cao thường tồn tại ở dạng ester với glycerin (glycerid). Đó là các chất: dầu thực vật, mỡ động vật. Phổ biến nhất là acid caproic (10C) có trong bơ và dầu dừa. Acid lauric (12C), acid palmitic (16C), acid stearic (18C) có trong mỡ động vật.

Acid palmitic dưới dạng ester cetylic ($n\text{-}C_{15}H_{31}COOC_{16}H_{33}$) là thành phần chính của spermaceti (sáp cá voi), còn dưới dạng ester myrixylic ($n\text{-}C_{15}H_{31}COOC_{30}H_{61}$) là một trong những thành phần của sáp ong.

Khi thủy phân dầu hay mỡ bằng kiềm, thu được dung dịch glycerin và xà phòng. Xà phòng là muối của các acid béo.

$$\begin{array}{l} CH_2{-}O{-}CO{-}C_{17}H_{35} \\ CH{-}O{-}CO{-}C_{17}H_{33} \\ CH_2{-}O{-}CO{-}C_{15}H_{31} \end{array} + 3NaOH \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2{-}OH \\ CH{-}OH \\ CH_2{-}OH \end{array} + \begin{array}{l} C_{17}H_{35}COONa \\ C_{17}H_{33}COONa \\ C_{15}H_{31}COONa \end{array}$$

Acid benzoic: $C_6H_5{-}COOH$

Là chất kết tinh, màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 121°C, dễ thăng hoa. Ở lạnh nó hầu như không có mùi, hơi của chúng có mùi đặc trưng. Hơi và bụi của acid benzoic gây kích ứng niêm mạc và gây ho. Sự hòa tan của acid benzoic tăng khi đun nóng: ở 17,5°C tan 0,21%, ở 90°C tan 11%.

Acid benzoic có tác dụng sát trùng nên được sử dụng trong y học (dạng thuốc mỡ), trong công nghiệp đồ hộp.

Acid benzoic được dùng trong tổng hợp hữu cơ: điều chế các dẫn chất, các hợp chất màu hữu cơ.

14.2. ACID MONOCARBOXYLIC CHƯA NO

Acid chưa no là những acid có chứa nối đôi hay nối ba.

Tuỳ theo vị trí của liên kết đôi so với nhóm carboxyl, có thể phân loại:

- Acid α,β-ethylenic
- Acid β,γ-ethylenic

$$R-\overset{\beta}{C}H=\overset{\alpha}{C}H-COOH \quad ; \quad R-\overset{\gamma}{C}H=\overset{\beta}{C}H-CH_2-COOH$$

Acid carboxylic chưa no có thể liên hợp hoặc không liên hợp. Acid carboxylic chưa no không liên hợp bền hơn acid chưa no liên hợp.

$$CH_3-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}=CH-CH_2-COOH \rightleftharpoons CH_3-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-CH=CH-COOH$$

14.2.1. Danh pháp

- Danh pháp IUPAC: gọi tên hydrocarbon không no tương ứng thêm tiếp vị ngữ oic.
- Một số acid chưa no có tên riêng.

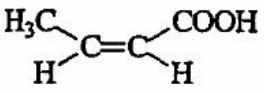
Thí dụ:

$CH_2=CH-COOH$	Acid propenoic (acid acrylic)
$CH_3-CH=CH-COOH$	Acid 2-butenoic
$CH_2=\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}-COOH$	Acid 2-methyl propenoic (acid metacrylic)

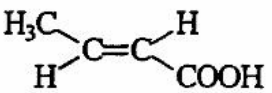
14.2.2. Đồng phân

Một số acid monocarboxylic chưa no có đồng phân hình học (đồng phân cis-trans): do vị trí khác nhau của các nguyên tử hay nhóm nguyên tử đối với mặt phẳng của liên kết đôi.

Thí dụ:



Acid isocrotonic (*cis*)
(chất lỏng, $t°_{nc} = 16°C$)



Acid crotonic (*trans*)
(chất rắn, $t°_{nc} = 72°C$)

Bảng 14.4. Danh pháp và tính chất vật lý của một số acid

Công thức	Danh pháp thông thường	Danh pháp quốc tế IUPAC	$t°_{nc}$ (°C)	$t°_{s}$ (°C)	pKa
$CH_2=CH-COOH$	Acid Acrylic	Acid Propenoic	12,3	142	
$CH_2=C(CH_3)-COOH$	Acid Metacrylic	Acid 2 - Methylpropenoic	16	163	
H_3C, H, $C=C$, H, $COOH$	Acid Crotonic	Acid 2 - Butenoic (E)	72	189	4,69
$CH_3(CH_2)_7$, H, $C=C$, H, $(CH_2)_7COOH$	Acid Oleic	Acid 9 - Octadecenoic (Z)	14		
$CH_3(CH_2)_7$, H, $C=C$, H, $(CH_2)_7COOH$	Acid Elaidic	Acid 9 - Octadecenoic (E)	51		
H, C_6H_5, $C=C$, $COOH$, H	Acid Cinnamic	Acid 3 - Phenylpropenoic (E)	135	300	4,44

14.2.3. Phương pháp điều chế

14.2.3.1. Xà phòng hóa các glycerid (dầu béo)

Sẽ cho một hỗn hợp các acid béo, từ đó có thể tách riêng các acid béo chưa no bằng cách cất phân đoạn.

14.2.3.2. Từ halogenoacid, hydroxyacid

Bằng cách tách loại X_2, HX hoặc H_2O:

$$R-CH_2-CH(X)-COOH \xrightarrow[(-\,HX)]{KOH/alcol} R-CH=CH-COOH$$

$$R-CH(X)-CH(X)-COOH \xrightarrow[(-\,ZnX_2)]{Zn} R-CH=CH-COOH$$

$$R-CH_2-CH(OH)-COOH \xrightarrow[(-\,H_2O)]{H_2SO_4,\ t°} R-CH=CH-COOH$$

14.2.3.3. Oxy hóa alcol hoặc aldehyd chưa no

$$R-CH=CH-CH_2OH \xrightarrow{Br_2} R-\underset{Br}{CH}-\underset{Br}{CH}-CH_2OH \xrightarrow[HNO_3]{[O]}$$

$$\longrightarrow R-\underset{Br}{CH}-\underset{Br}{CH}-COOH \xrightarrow{Zn/CH_3OH} R-CH=CH-COOH$$

$$R-CH=CH-CHO \xrightarrow{Ag_2O} R-CH=CH-COOH$$

14.2.3.4. Từ dẫn chất halogen chưa no

Qua dẫn chất nitril rồi thủy phân hoặc qua hợp chất cơ magnesi rồi tác dụng với CO_2.

$$R-CH=CH-CH_2X \xrightarrow{KCN} R-CH=CH-CH_2-CN \xrightarrow[H^+]{2H_2O} R-CH=CH-CH_2-COOH$$

$$R-CH=CH-CH_2X \xrightarrow[\text{Ether khan}]{Mg} R-CH=CH-CH_2MgX \xrightarrow{CO_2}$$

$$\longrightarrow R-CH=CH-CH_2-COOMgX \xrightarrow[H^+]{H_2O} R-CH=CH-CH_2-COOH$$

14.2.3.5. Phương pháp tổng hợp acid α,β-ethylenic

Cho aldehyd hoặc ceton ngưng tụ những acid có nhóm methylen hoạt động (ester của acid malonic), có mặt base hữu cơ (amin bậc 2, bậc 3) làm chất xúc tác theo phản ứng Knoevenagel.

Phản ứng xảy ra theo 2 cách: (xúc tác: pyridin)

$$R-CHO + CH_2(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow{Base} R-CH=C(CO_2C_2H_5)_2 + H_2O \ (1)$$

$$R-CHO + 2CH_2(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow{Base} R-CH=C\begin{matrix}CH(CO_2C_2H_5)_2\\CH(CO_2C_2H_5)_2\end{matrix} + H_2O \ (2)$$

Phản ứng (1) dùng lượng tương đương aldehyd và diethyl malonat, phản ứng (2) dùng dư diethyl malonat.

Giai đoạn tiếp theo là thủy phân ester và đun nóng để decarboxyl hoá, sẽ thu được acid không no:

$$R-CH=C\begin{matrix}COOC_2H_5\\COOC_2H_5\end{matrix} + H_2O \xrightarrow{HO^-} R-CH=C\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix} + 2C_2H_5OH$$

$$R-CH=C\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix} \xrightarrow{t^o} R-CH=CH-COOH + CO_2$$

Có thể dùng ceton thay cho aldehyd, nhưng nhóm methyl phải được hoạt hóa hơn: thay một nhóm carboxyl bằng các nhóm có hiệu ứng –M mạnh hơn như –CN.

Thí dụ:

$$CH_3CHO + CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{\text{Pyridin}} \underset{60\%}{CH_3-CH=CH-COOH} + CO_2 + H_2O$$

$$(CH_3)_2CO + H_2C(CN)(COOC_2H_5) \xrightarrow{-H_2O} (CH_3)_2C=C(CN)(COOC_2H_5) \xrightarrow[(H^+)]{+H_2O}$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2C=C(COOH)(COOH) \xrightarrow[-CO_2]{t^o} (CH_3)_2C=CH-COOH$$

14.2.4. Tính chất vật lý

Đa số acid monocarboxylic chưa no là chất lỏng. Các chất đầu dãy đều dễ tan trong nước.

Nhiệt độ nóng chảy của acid chưa no thường thấp hơn điểm chảy của acid no tương ứng. Trong khi các acid no từ 10C trở lên là chất rắn ở nhiệt độ phòng, thì acid oleic $C_{17}H_{33}COOH$ có nhiệt độ nóng chảy là 14°C và chỉ đông đặc khi làm lạnh.

Các acid chưa no với số carbon từ 4 trở lên có thể có đồng phân *cis-trans*. Các đồng phân này khác nhau về hằng số vật lý: đồng phân *trans* có độ chảy cao hơn đồng phân *cis*.

Phổ hồng ngoại của acid α,β-ethylenic có các dải hấp thụ đặc trưng sau đây: $\nu_{C=O}$ có tần số trung bình là 1718 cm^{-1} (đối với dạng monome) và 1690 cm^{-1} (đối với dạng dime). Sự giảm tần số so với acid no tương ứng là do sự liên hợp của liên kết đôi với nhóm carbonyl, $\nu_{C=C}$ có tần số 1630 - 1660 cm^{-1}, đồng phân trans thường có tần số $\nu_{C=C}$ cao hơn đồng phân *cis* (~ 10 - 20 cm^{-1}). Do đó có thể dùng số liệu này để phân biệt cấu hình lập thể của nhiều acid chưa no α,β-ethylenic.

Đối với acid chưa no có liên kết đôi biệt lập thì phổ hồng ngoại của nhóm carboxyl giống như acid no, còn $\nu_{C=C}$: đối với đồng phân cis có tần số 1660 cm^{-1} (yếu), đối với đồng phân trans dải hấp thu này rất yếu hoặc hoàn toàn không xuất hiện.

14.2.5. Tính chất hóa học

Tính chất của acid chưa no bao gồm tính chất của nhóm carboxyl và của liên kết đôi. Tuy nhiên, các acid α,β-ethylenic (acid chưa no liên hợp) có tính chất khác với những acid có liên kết đôi biệt lập.

14.2.5.1. Tính acid

Các acid α,β-ethylenic có tính acid mạnh hơn acid no tương ứng. Có thể do khả năng giải tỏa điện tích âm của ion carboxylat trong toàn bộ hệ thống liên hợp làm cho nó bền hơn.

14.2.5.2. Tính chất của nhóm carboxyl

Acid không no có khả năng tạo các dẫn chất như ester, anhydrid acid, halogenid acid, amid...

14.2.5.3. Tính chất của liên kết đôi

Phản ứng cộng hợp vào nối đôi (H_2, X_2, HX) đặc biệt dễ dàng ở các acid α,β-ethylenic. Cộng hợp HX thường xảy ra trái với qui tắc Markovnikov:

Thí dụ:

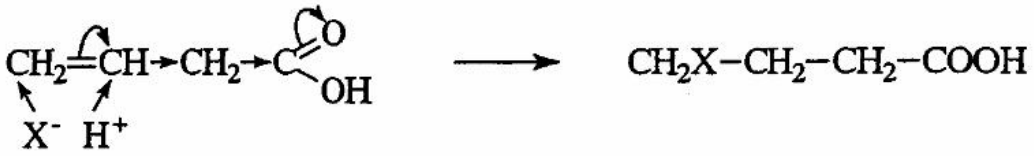
$$CH_2{=}CH{-}COOH + H_2 \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}COOH$$

$$CH_2{=}CH{-}COOH + H_2O \xrightarrow{H^+} HO{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

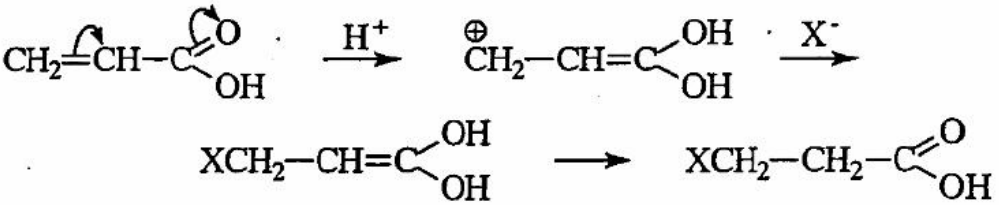
$$CH_3{-}CH{=}CH{-}COOH + HX \longrightarrow CH_3{-}\underset{\displaystyle X}{CH}{-}CH_2{-}COOH$$

$$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}COOH + HX \longrightarrow CH_2X{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

Với acid chưa no không liên hợp: do ảnh hưởng cảm ứng của nhóm carbonyl làm nối đôi phân cực về phía nhóm carboxyl - cộng hợp HX (hoặc H_2O) trái với qui tắc Markovnikov:



Với acid chưa no liên hợp: do khả năng cộng hợp 1,4 vào hệ thống liên hợp, giai đoạn đầu proton cộng hợp vào oxy của nhóm carbonyl, tiếp theo tác nhân X^- (hay H_2O) tấn công vào carbon mang điện tích dương tạo sản phẩm dạng enol, cuối cùng enol hỗ biến sang dạng acid bền vững.



14.2.5.4. Phản ứng oxy hóa khử

Khi oxy hóa bằng kali permanganat trong môi trường kiềm, ta thu được dioxy acid.

$$R{-}CH{=}CH{-}COOH + [O] + H_2O \longrightarrow R{-}\underset{\displaystyle OH}{CH}{-}\underset{\displaystyle OH}{CH}{-}COOH$$

Khi oxy hóa mạnh hơn, nối đôi bị bẻ gãy, tạo ra các acid. Phản ứng này dùng để xác định vị trí của liên kết đôi.

Tuy nhiên, trong phản ứng oxy hóa, cũng như khi đun nóng với kiềm, thường xảy ra sự chuyển vị nối đôi.

Thí dụ: khi oxy hóa acid oleic, thu được acid palmitic và acid oxalic, do sự chuyển vị nối đôi ở giai đoạn trung gian:

$$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH \longrightarrow CH_3-(CH_2)_{14}-CH=CH-COOH$$

$$\xrightarrow{[O]} CH_3-(CH_2)_{14}-COOH + HOOC-COOH$$

14.2.5.5. Khử hóa nhóm carboxyl

Khi khử acid chưa no α,β-ethylenic ở dạng ester bằng natri trong ethanol (phản ứng Bouveault - Blalc), chuyển thành alcol no tương ứng:

$$CH_3-CH=CH-COOC_2H_5 \xrightarrow{Na/C_2H_5OH} CH_3-CH_2-CH_2-CH_2OH$$

Tuy nhiên, nếu có nối đôi ở xa nhóm carboxyl, ta thu được alcol không no tương ứng.

Nếu dùng $LiAlH_4$ làm tác nhân khử hóa, nối đôi α,β vẫn được bảo toàn.

14.2.6. Chất điển hình

Acid acrylic: $CH_2=CH-COOH$

Là chất lỏng có mùi khó chịu, tan trong nước với bất kỳ tỷ lệ nào. Khi để yên, acid acrylic cũng bị trùng hợp chậm thành chất rắn.

Nitril của acid acrylic, còn gọi là acrylonitril: $CH_2=CH-CN$, là chất lỏng, ít tan trong nước. Do có hệ thống liên hợp trong phân tử nên chúng dễ tham gia các phản ứng trùng hợp, cộng hợp hay đồng trùng hợp với các chất khác. Sợi tổng hợp từ acrylonitril mang tên là sợi orlon, nitron. Sản phẩm đồng trùng hợp của acrylonitril và butadien có tên gọi là cao su Buna.

Ester của acid acrylic và alcol methylic, ethylic có khả năng trùng hợp thành các loại thủy tinh hữu cơ.

Acid metacrylic:

$$CH_2=\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}-COOH$$

Acid metacrylic là chất lỏng không màu, đông đặc ở 15°C.

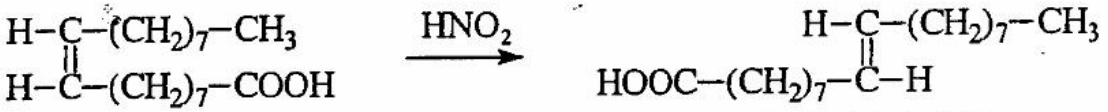
Polyme hóa methyl metacrylat thu được polymethyl metacrylat, tên thương mại "perspex", đó là thủy tinh hữu cơ trong suốt, cứng.

Acid oleic: $C_{17}H_{33}COOH$ (acid 9-octadecenoic (Z))

Acid ocleic ở dạng đồng phân cis (Z), tồn tại ở dạng ester với glycerin, có trong thành phần của hầu hết chất béo thiên nhiên, đặc biệt có nhiều trong dầu oliu và dầu hướng dương.

Acid oleic là chất lỏng, sánh, không màu, không mùi, sôi ở 223°C/10mmHg, độ chảy 14°C.

Dưới tác dụng của acid nitrơ, acid oleic đồng phân hóa thành acid elaidic (E), nóng chảy ở 51°C.



Acid oleic (Z) Acid elaidic (E)

Bằng phương pháp hydro hóa xúc tác Ni, cả hai đồng phân trên chuyển thành acid stearic $C_{17}H_{35}COOH$.

Muối kiềm của acid oleic dễ tan hơn muối kiềm của các acid no khác, vì vậy xà phòng oleat được sử dụng để giặt len dạ.

**** Các acid polyethylenic:***

Tồn tại dưới dạng ester (glycerid) trong dầu thảo mộc (ngô, lanh, bông) và trong các chất béo của động vật ở biển.

- ***Acid linoleic:*** $C_{17}H_{31}COOH$ (acid 9,10-octadecadienoic)

$$CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$$

Trong công thức có 2 liên kết đôi, nên có thể tồn tại 4 đồng phân hình học. Acid linoleic tách từ chất béo (độ chảy -5°C) là đồng phân *cis-cis*.

- ***Acid linolenic:*** $C_{17}H_{29}COOH$ (acid 9,12,15-octadecatrienoic)

$$CH_3-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$$

Acid linolenic tách từ dầu lanh (độ chảy -11°C), có cấu hình *cis-cis-cis*.

Các acid polyethylenic có "tính mau khô" vì chúng dễ bị oxy hóa và trùng hợp hóa và do đó hóa cứng nhanh chóng. Tính chất này được sử dụng trong kỹ thuật sơn dầu.

Người ta nhận thấy tác dụng rất tốt của chất béo chứa các acid chưa no polyethylenic lên sự chuyển hóa các chất lipid, protid và tác dụng làm giảm sự tiến triển của bệnh tăng huyết áp và bệnh xơ vữa động mạch. Vì thế để đề phòng và chữa những bệnh này, người ta sử dụng dầu thực vật và chế phẩm tổng hợp Linetol (là một hỗn hợp ester ethylic của acid oleic, acid linoleic và chủ yếu của acid linolenic).

Các acid polyethylenic được xếp vào nhóm "vitamin F".

14.3. ACID DICARBOXYLIC NO

Acid dicarboxylic no là dẫn chất của hydrocarbon no chứa hai nhóm carboxyl trong phân tử, công thức chung $C_nH_{2n}(COOH)_2$.

14.3.1. Danh pháp

- Theo danh pháp IUPAC: lấy tên hydrocarbon no tương ứng (cùng số carbon với diacid), thêm tiếp vĩ ngữ dioic.
- Diacid còn có tên riêng.

Công thức	Danh pháp thông thường	Danh pháp IUPAC	$t°_c$ (°C)	Độ tan trong H_2O (5, 20°C)
HOOC–COOH	Acid oxalic	Acid etandioic	189	8,6
HOOC–CH_2–COOH	Acid malonic	Acid propandioic	136	73,5
HOOC–$(CH_2)_2$–COOH	Acid succinic	Acid butandioic	185	5,8
HOOC–$(CH_2)_3$–COOH	Acid glutaric	Acid pentandioic	97	63,9
HOOC–$(CH_2)_4$–COOH	Acid adipic	Acid hexandioic	152	1,5

14.3.2. Phương pháp điều chế

14.3.2.1. Nguồn gốc thiên nhiên

Một số diacid tồn tại ở trạng thái tự do hay dạng muối trong thực vật như acid oxalic, acid malonic, acid succinic.

Acid oxalic có trong cơ thể dưới dạng sỏi; acid succinic xuất hiện trong một số quá trình chuyển hóa; acid glutaric có trong mỡ cừu.

Để tổng hợp diacid no, ta dùng nguyên liệu ban đầu là những chất chứa hai nhóm chức có thể chuyển thành nhóm carboxyl.

14.3.2.2. Oxy hóa polymethylen glycol (hai nhóm OH ở đầu mạch) hay dialdehyd

$$HOCH_2–(CH_2)_n–CH_2OH \xrightarrow{[O]} HOOC–(CH_2)_n–COOH$$

$$CHO–(CH_2)_n–CHO \xrightarrow{[O]} HOOC–(CH_2)_n–COOH$$

14.3.2.3. Từ dẫn chất dihalogen, hay halogenoacid

Bằng cách tác dụng với KCN chuyển thành nitril, sau đó hydrat hóa thành acid:

$$I–(CH_2)_n–I \xrightarrow{2KCN} NC–(CH_2)_n–CN \xrightarrow{H_2O} HOOC–(CH_2)_n–COOH$$

$$Cl–(CH_2)_n–COOH \xrightarrow{2KCN} NC–(CH_2)_n–COOH \xrightarrow{H_2O} HOOC–(CH_2)_n–COOH$$

14.3.2.4. Tổng hợp từ ester malonat

- *Tổng hợp acid succinic qua các giai đoạn sau:*

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{C_2H_5ONa} [CH(COOC_2H_5)_2]^-Na^+ \xrightarrow{ClCH_2COOC_2H_5}$$

$$(C_2H_5OOC)_2CH-CH_2-COOC_2H_5 \xrightarrow[2)\ HCl]{1)\ KOH} (HOOC)_2CH-CH_2-COOH$$

$$\xrightarrow{150-200^\circ C} HOOC-CH_2-CH_2-COOH$$

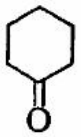
- *Tổng hợp acid adipic theo sơ đồ sau:*

$$2CH_2(COOC_2H_5)_5 \xrightarrow{C_2H_5ONa} 2[CH(COOC_2H_5)_2]^-Na^+ \xrightarrow{BrCH_2-CH_2Br}$$

$$(C_2H_5OOC)_2CH-CH_2-CH_2-CH(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[2)\ HCl]{1)\ KOH}$$

$$(HOOC)_2CH-CH_2-CH_2-CH(COOH)_2 \xrightarrow{150\text{-}200^\circ C} HOOC-(CH_2)_4-COOH$$

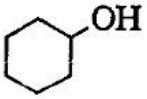
14.3.2.5. Oxy hóa alcol vòng hoặc ceton vòng



Cyclohexanon

$\xrightarrow[t^o]{HNO_3}$ HOOC–$(CH_2)_4$–COOH

Acid adipic



Cyclohexanol

$\xrightarrow[t^o]{HNO_3}$ HOOC–$(CH_2)_4$–COOH

Acid adipic

14.3.3. Tính chất vật lý

Diacid no là những chất rắn kết tinh, tan trong nước với tỷ lệ khác nhau: diacid có số carbon chẵn ít hòa tan hơn diacid có số carbon lẻ; độ hòa tan giảm khi trọng lượng phân tử tăng.

Diacid có số carbon chẵn chảy ở nhiệt độ cao hơn so với diacid có số lẻ carbon trước và sau nó.

Phổ hồng ngoại của các diacid no:

- $\nu_{C=O}$ của acid oxalic khan hoặc dihydrat có dải hấp thụ mạnh với tần số 1690 - 1710 cm^{-1}.
- $\nu_{C=O}$ của acid malonic là dải hấp thụ kép (dublet): với một dải mạnh ở 1710 cm^{-1} và dải yếu hơn ở 1740 cm^{-1}.
- $\nu_{C=O}$ của acid succinic có dải hấp thụ kép ở 1710 cm^{-1} (mạnh) và 1780 cm^{-1} (yếu).

- Các đồng đẳng cao có một dải hấp thụ $\nu_{C=O}$ với tần số tương tự như acid mono carboxylic no.

14.3.4. Tính chất hóa học

14.3.4.1. Tính acid

Acid dicarboxylic phân ly theo hai nấc, và hằng số phân ly ở nấc thứ nhất lớn hơn nấc thứ hai. Ở những diacid mà hai nhóm carboxyl gần nhau, hằng số phân ly K_1 thường lớn hơn hằng số phân ly của các monoacid tương ứng, do ảnh hưởng tương hỗ của các nhóm carboxyl.

Diacid	pK_{a1}	pK_{a2}
Acid oxalic (2C)	1,27	4,27
Acid malonic (3C)	2,86	5,70
Acid succinic (4C)	4,21	5,64
Acid glutaric (5C)	4,34	5,27
Acid adipic (6C)	4,41	5,29

Acid dicarboxylic chịu ảnh hưởng của hiệu ứng –I của nhóm carboxyl thứ 2. Hằng số phân ly K_2 bé hơn monocarboxylic tương ứng là do: khi ion H^+ thứ nhất đã phân ly, ion carboxylat $RCOO^-$ được tạo thành có hiệu ứng +I, làm giảm độ phân ly của nhóm –COOH thứ hai.

Acid dicarboxylic tạo muối và các dẫn chất:

Tương tự như acid monocarboxylic, tuy nhiên, do có hai nhóm carboxyl nên diacid có thể tạo hai loại dẫn chất tùy theo một hoặc cả hai nhóm carboxyl tham gia phản ứng.

- Monoester và diester:

$$HOOC–(CH_2)_n–COOR \quad \text{và} \quad ROOC–(CH_2)_n–COOR$$

- Monoamid và diamid:

$$HOOC–(CH_2)_n–CONH_2 \quad \text{và} \quad H_2NOC–(CH_2)_n–CONH_2$$

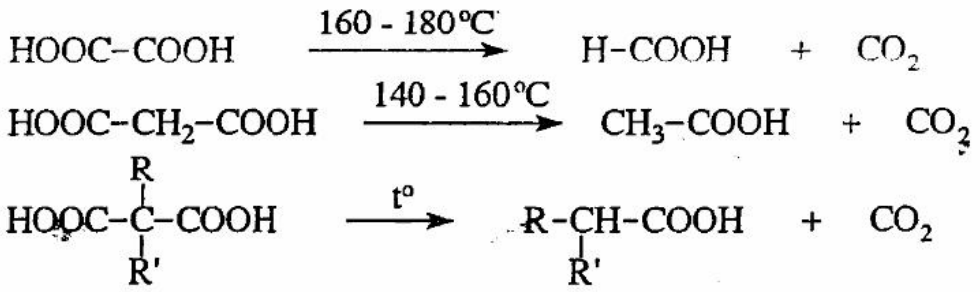
- Monoclorid acid và diclorid acid:

$$HOOC–(CH_2)_n–COCl \quad \text{và} \quad ClOC–(CH_2)_n–COCl$$

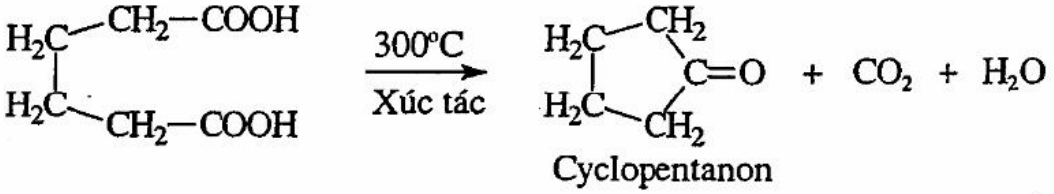
14.3.4.2. Các phản ứng đặc trưng của diacid

**** Phản ứng decarboxyl hóa***

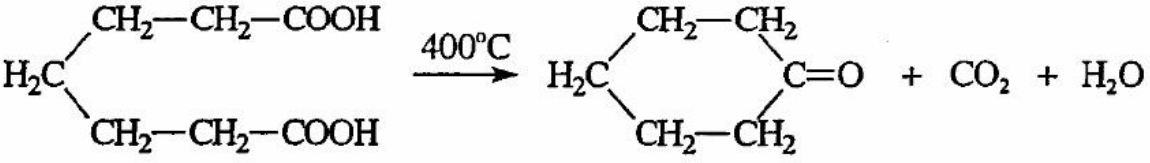
- Acid oxalic, acid malonic (và dẫn chất alkyl) kém bền, khi đun nóng dễ dàng tách CO_2 tạo thành acid monocarboxylic:



- Đối với những acid có hai nhóm carboxyl cách xa nhau 4 hoặc 5 nhóm methylen, nói chung bền hơn acid oxalic và malonic, tuy nhiên khi đun nóng mạnh có xúc tác cũng có khả năng decarboxyl hóa tạo thành vòng 5 hay 6 cạnh:



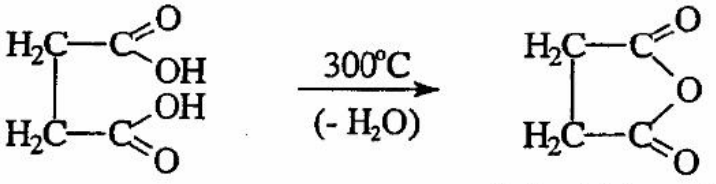
Cyclopentanon



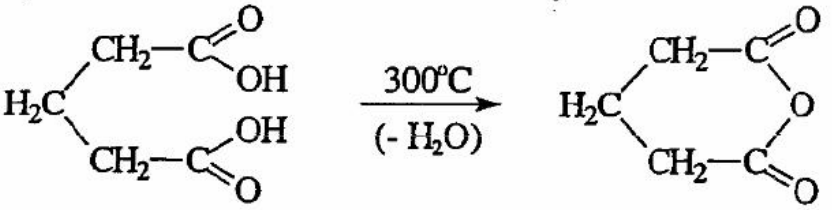
Acid pimelic — Cyclohexanon

**** Loại nước, tạo anhydrid nội phân tử***

Đối với acid succinic và acid glutaric, khi đun nóng thường mất nước tạo thành anhydrid nội phân tử:



Anhydrid succinic



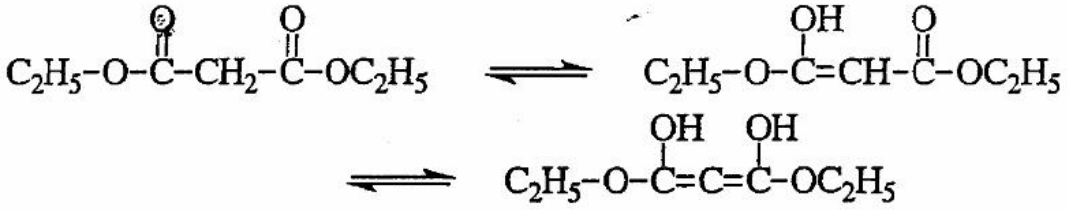
Anhydrid glutaric

**** Phản ứng thế ở nguyên tử C_α (tổng hợp malonic)***

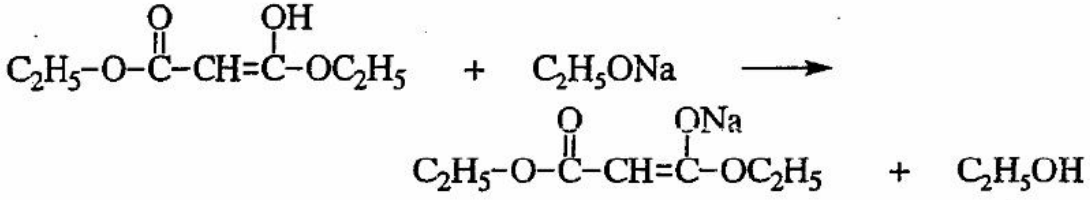
Ở các acid dicarboxylic với các nhóm carboxyl ở cách nhau từ hai nhóm methylen trở lên thì phản ứng thế H_α ở các nhóm methylen α xảy ra thông thường như monoacid. Tuy nhiên, ở acid malonic HOOC–CH_2–COOH, nhóm methylen xen vào giữa hai nhóm carboxyl và liên kết C–H lại có khả năng siêu

liên hợp với liên kết C=O trong cả hai nhóm carboxyl, nên nguyên tử H_α ở đây đặc biệt linh động.

Phân tử ester malonat thường ở dạng cân bằng hỗ biến (tautome), nên người ta sử dụng ester diethyl malonat (không dùng dạng acid vì nó không bền).



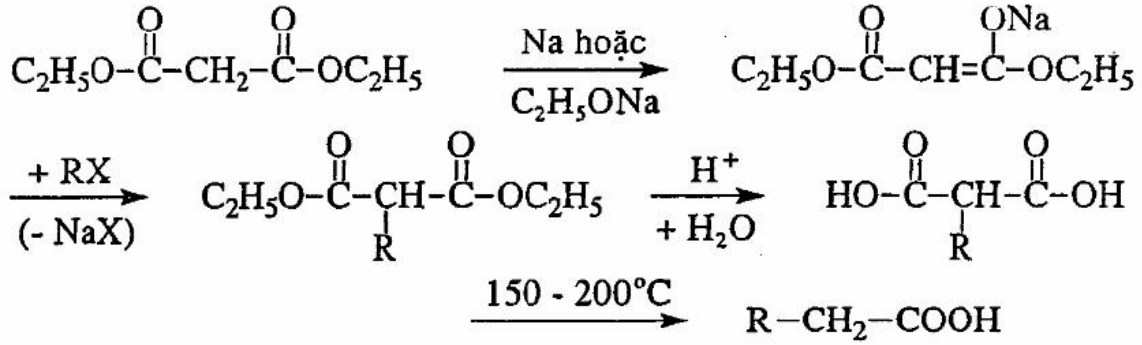
Ester diethyl malonat ở dạng enol-ceton, nên dễ tạo thành dẫn chất thế natri khi tác dụng với natri kim loại hay natri alcolat:



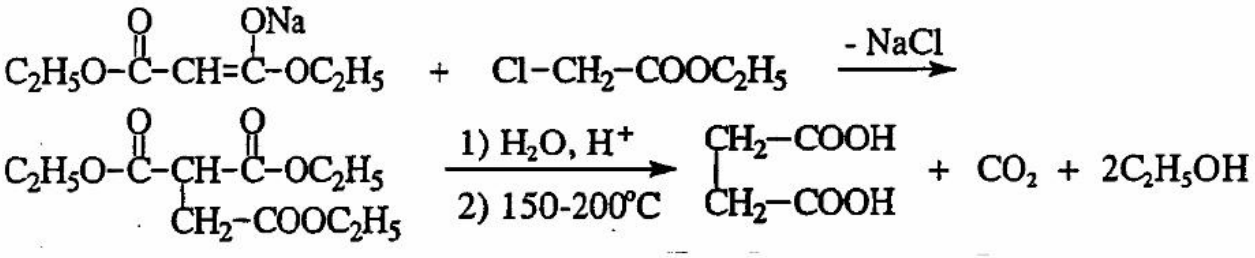
Dẫn chất natri này lại dễ dàng phản ứng với các dẫn chất halogen, của alkan, của aldehyd, ceton acid... để cho các dẫn chất mới. Vì vậy, ester malonic có khả năng ứng dụng trong tổng hợp rất nhiêu chất khác nhau (tổng hợp ester malonic).

Thí dụ:

- Tổng hợp acid béo:



- Tổng hợp diacid:



– Tổng hợp cetoacid cao: cho natri malonat ester tác dụng với cloanhydrid của acid dicarboxylic:

$$(C_2H_5OOC)_2CHNa + ClCO(CH_2)_4COOC_2H_5 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (C_2H_5OOC)_2CH-CO-(CH_2)_4COOC_2H_5 \xrightarrow[(-\ C_2H_5OH)]{H_2O,\ H^+}$$

$$\longrightarrow (HOOC)_2CH-CO-(CH_2)_4COOH \xrightarrow{150\text{-}200^\circ C}$$

$$\longrightarrow HOOC-CH_2-CO-(CH_2)_4COOH \xrightarrow{t^\circ} CH_3-CO-(CH_2)_4-COOH$$

14.3.5. Chất điển hình

Acid oxalic: HOOC–COOH (acid ethandioic)

Acid oxalic thường gặp ở dạng muối calci trong thực vật, như trong họ chua me. Tinh thể muối calci oxalat có hình dạng đặc biệt, xuất hiện trong nước tiểu của người ở một số trạng thái bệnh lý.

Acid oxalic kết tinh với hai phân tử nước $(COOH)_2.2H_2O$. Điểm chảy của hydrat này là 101°C, của acid oxalic khan là 189,5°C. Khi đun nóng đến 100-105°C, dihydrat của acid mất nước, đun nóng đến 200°C, acid oxalic bị phân huỷ thành carbondioxyd, acid formic, carbon monooxyd và nước:

$$(COOH)_2 \longrightarrow CO_2 + HCOOH$$

$$(COOH)_2 \longrightarrow CO_2 + CO + H_2O$$

Acid oxalic cũng rất dễ bị oxy hóa đến CO_2 bởi kali permanganat:

$$(COOH)_2 \xrightarrow{KMnO_4} 2CO_2 + H_2O$$

Phản ứng này được ứng dụng trong phân tích để chuẩn độ bằng phương pháp oxy hóa khử.

Các muối của acid oxalic với kim loại kiềm dễ tan trong nước, riêng calci oxalat không tan trong nước và acid acetic, nhưng tan trong acid hydrocloric. Tính chất này được ứng dụng để phân tích định lượng calci.

Muối phức $K_2[Fe(C_2O_4)_2]$ dùng làm thuốc hiện hình trong kỹ thuật ảnh.

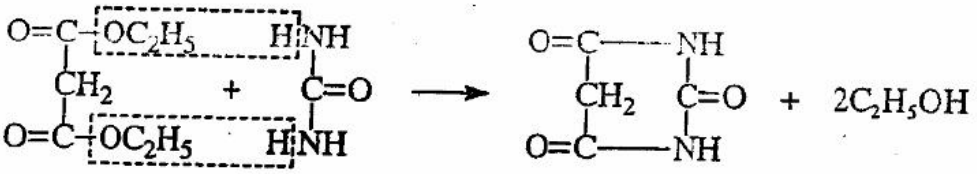
Acid oxalic còn được dùng làm chất tẩy màu trong công nghiệp dệt và công nghiệp hóa học

Acid malonic: HOOC–CH_2–COOH

Là chất kết tinh, độ chảy 135°C, rất dễ tan trong nước.

Ester diethylic của acid malonic (ethylmalonat) là chất lỏng, không màu, độ sôi 198,5°C (mùi thơm hoa quả). Là chất được sử dụng trong tổng hợp hữu cơ.

Ester malonic có thể ngưng tụ với ure tạo ra acid barbituric:



Acid barbituric
(Malonyl ure)

Các dẫn chất của acid barbituric được dùng làm thuốc ngủ.

** Acid adipic*: $HOOC-(CH_2)_4-COOH$

Acid adipic được tạo thành khi oxy hóa chất béo. Trong công nghiệp, acid adipic tổng hợp bằng cách oxy hóa cyclohexanol với HNO_3 đặc, có mặt vanadat amoni làm xúc tác (hoặc selen dioxyd).

Acid adipic được dùng để điều chế nhựa (polyester), là sản phẩm trung gian để sản xuất nylon. Nylon là tên gọi chung của các sợi tổng hợp polyamid có cấu tạo tương tự protein.

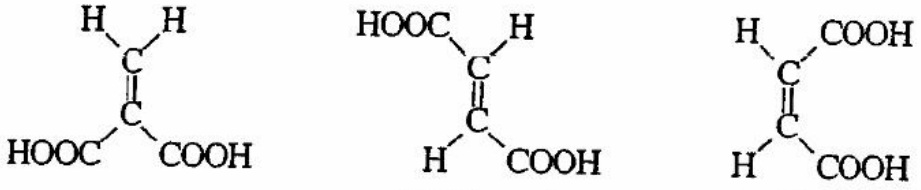
Khi ngưng tụ acid adipic với hexamethylen diamin sẽ cho ta polyamid:

$$n\ HOOC-(CH_2)_4-COOH + n\ H_2N-(CH_2)_6-NH_2 \longrightarrow$$

$$HOOC-(CH_2)_4-CO-[-NH-(CH_2)_6-NH-CO-(CH_2)_4-CO]_n-NH-(CH_2)_6-$$

14.4. ACID DICARBONXYLIC CHƯA NO

Acid ethylen dicarboxylic là diacid chưa no đơn giản nhất, nó tồn tại ở các dạng đồng phân sau:



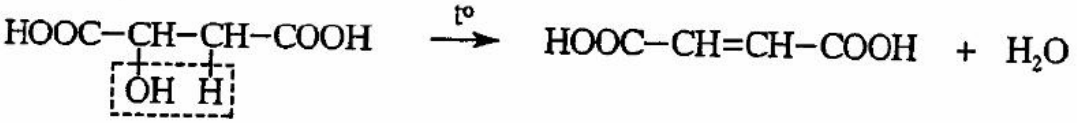
Acid fumaric
(trans)

Acid maleic
(cis)

Đáng chú ý là acid ethylen 1,2-dicarboxylic tồn tại ở hai dạng đồng phân hình học *cis-trans*.

14.4.1. Phương pháp Điều chế

- Cả hai acid ethylen dicarboxylic đều có thể điều chế được bằng cách đun nóng acid malic:



Khi đun nóng chậm, cẩn thận thu được chủ yếu là acid fumaric, còn khi đun nóng nhanh, mạnh hơn và khi cất acid malic thì thu được chủ yếu là acid maleic.

- Acid fumaric thường được điều chế bằng cách đun nóng acid maleic trong một thời gian dài ở 150°C. Trong công nghiệp người ta đun sôi acid maleic với acid hydrocloric hoặc xút. Hoặc sản xuất acid furmaric bằng cách lên men glucose hoặc các carbohydrat khác.
- Acid maleic trong công nghiệp được điều chế bằng cách oxy hóa các hợp chất vòng.
  + Oxy hóa benzen, naphthalen bằng oxy của không khí, có mặt V_2O_5 làm xúc tác, nhiệt độ 410-430°C.
  + Oxy hóa furfurol với natri clorat ($NaClO_3$) tạo ra anhydrid maleic.

14.4.2. Tính chất

Acid furmaric có trong nhiều thực vật như nấm, rêu và có một lượng nhỏ trong tế bào động vật, nó đóng vai trò trung gian trong chuyển hóa carbohydrat.

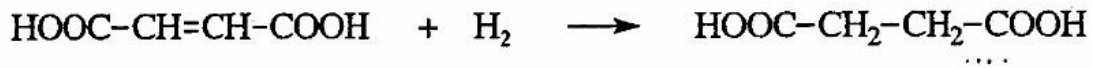
Acid furmaric là acid bền hơn, tinh thể hình thoi, có nhiệt độ nóng chảy 287°C, tan ít trong nước.

Acid maleic kém bền hơn, tinh thể hình thoi, nóng chảy ở nhiệt độ thấp hơn: 130°C, tan nhiều trong nước (79% ở 25°C).

Tính không bền của acid maleic thể hiện ở chỗ nó dễ chuyển thành acid fumaric khi có mặt chất xúc tác như acid iodic, acid nitrơ và ngay cả khi bị ánh sáng kích thích. Tuy nhiên, khi kích thích bằng tia tử ngoại, acid fumaric đồng phân hóa thành acid maleic kém bền hơn.

14.4.2.1. Phản ứng khử (bằng hỗn hống natri)

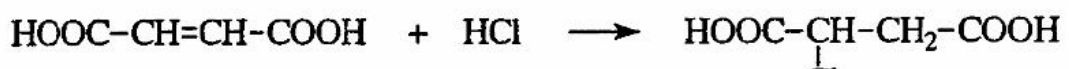
Cả hai acid đều chuyển thành acid succinic:



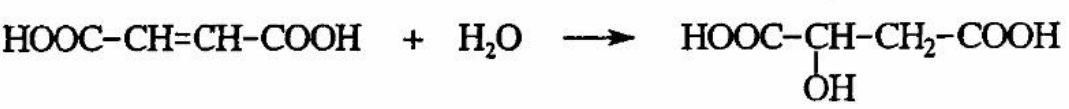
$$HOOC{-}CH{=}CH{-}COOH + H_2 \longrightarrow HOOC{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

14.4.2.2. Cộng hợp HCl, H_2O

Đều cho cùng một sản phẩm racemic của acid succinic thế:



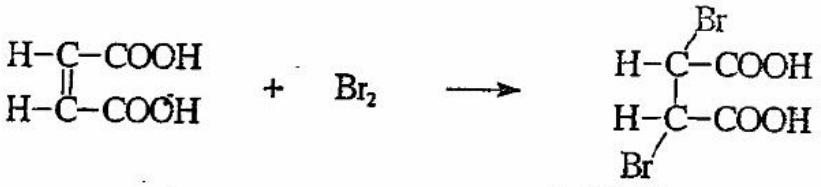
$$HOOC{-}CH{=}CH{-}COOH + HCl \longrightarrow HOOC{-}\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2{-}COOH$$



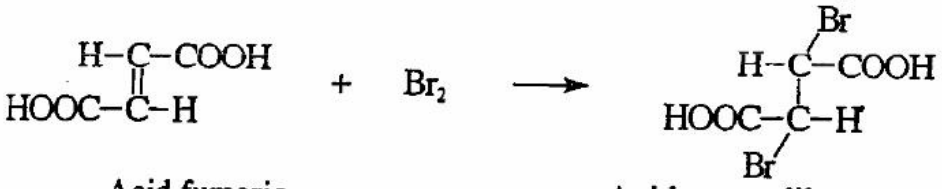
$$HOOC{-}CH{=}CH{-}COOH + H_2O \longrightarrow HOOC{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2{-}COOH$$

14.4.2.3. Cộng hợp brom

Từ acid maleic thu được acid DL-dibromo succinic, còn từ acid fumaric thu được acid meso-dibromo succinic. Điều đó chứng tỏ rằng cả hai trường hợp đều xảy ra sự cộng hợp trans.



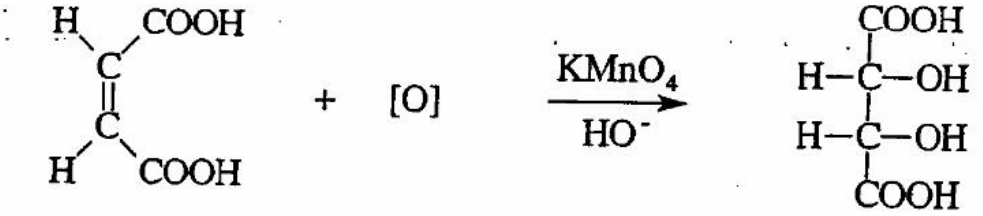
Acid maleic — Acid dibromo succinic (racemic)

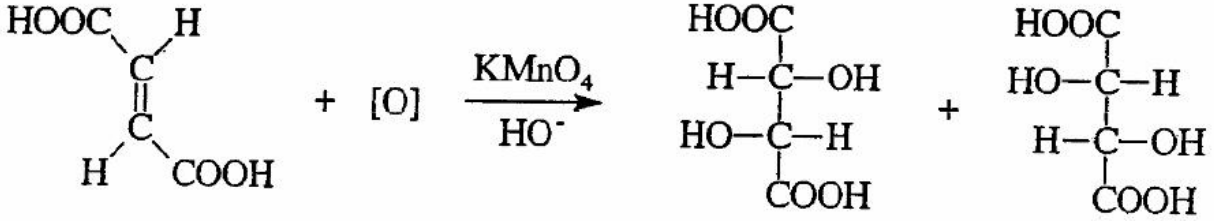


Acid fumaric — Acid meso-dibromo succinic

14.4.2.4. Phản ứng oxy hóa

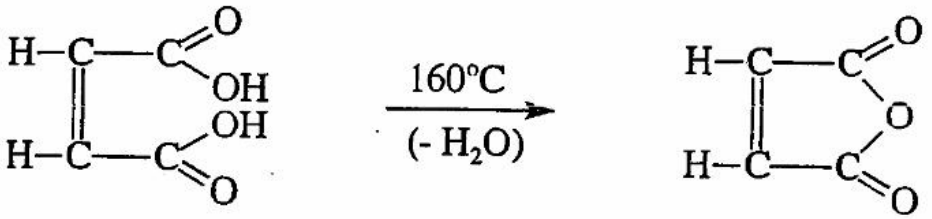
Khi oxy hóa bằng kali permanganat trong kiềm, acid maleic tạo thành acid meso tactric, còn acid fumaric tạo thành acid DL-tactric. Điều đó chứng tỏ xảy ra sự cộng hợp cis của hai nhóm OH.





14.4.2.5. Tạo anhydrid

Acid maleic khi đun nóng đến khoảng 160°C thì tạo ra anhydrid maleic.



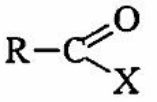
Acid fumaric không thể tạo thành anhydrid của bản thân nó, mà chỉ tạo thành anhydrid maleic khi đun nóng tới 230°C.

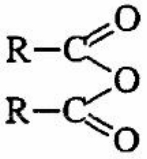
Acid maleic và anhydrid maleic được sử dụng trong công nghiệp các chất nhựa tổng hợp.

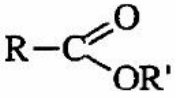
14.5. DẪN CHẤT CỦA ACID CARBOXYLIC

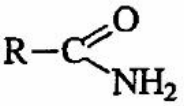
Dẫn chất của acid carboxylic là những dẫn chất được tạo thành do thế nhóm OH của chức acid (–COOH) bằng một nhóm thế Y (R-C(=O)-Y). Những dẫn chất này khi thủy phân tạo ra acid tương ứng:

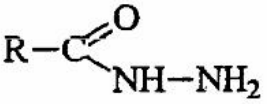
Những dẫn chất chính của acid là:

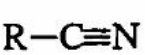
– Halogenid acid:  (X = F, Cl, Br, I)

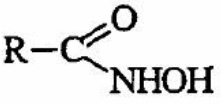
– Anhydrid acid: 

– Ester: 

– Amid: 

– Hydrazid: 

– Nitril: 

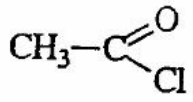
– Acid hydroxamic: 

14.5.1. Halogenid acid (acyl halogenid)

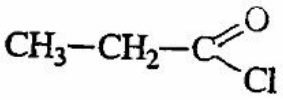
Halogenid acid là dẫn chất của acid carboxylic trong đó nhóm hydroxyl (OH) của nhóm carboxyl (COOH) được thay thế bằng halogen (X).

14.5.1.1. Danh pháp

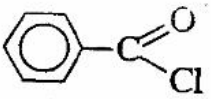
Tên halogenid acid gồm tên gốc acid và tên halogenid.



Acetyl clorid



Propionyl clorid

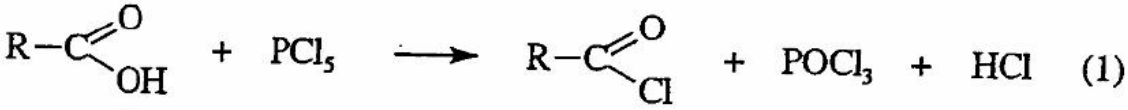


Benzoyl clorid

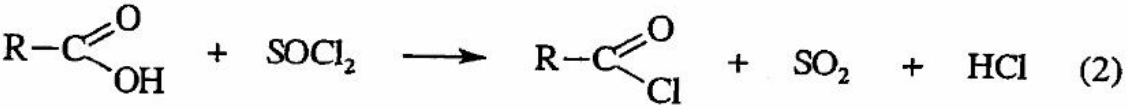
14.5.1.2. Điều chế

Acyl halogenid thường được điều chế trực tiếp từ acid bằng cách tác dụng với thionyl halogenid hay phospho halogenid.

a. Điều chế clorid acid:



(1)



(2)

Điều chế bằng phương pháp (2) thu được sản phẩm tinh khiết vì SO_2 và HCl được loại ra dễ dàng ở trạng thái khí.

b. Điều chế bromid acid:

c. Điều chế iodid acid:

Trong các halogenid acid, thường sử dụng clorid acid, còn iodid acid kém bền vững nên ít được sử dụng.

14.5.1.3. Tính chất vật lý

Halogenid acid thấp là những chất lỏng, không màu, dễ bay hơi, mùi kích thích mạnh, phá hủy niêm mạc và màng nhày, các halogenid acid cao là chất rắn, không màu.

Halogenid acid có độ sôi thấp hơn acid tương ứng, thí dụ:

Aid acetic	118°C
Aetyl clorid	51°C
Aetyl bromid	76°C
Aetyl iodid	108°C

Clorid acid không tan trong nước, khi rót vào nước thì đầu tiên chìm xuống đáy, sau đó phản ứng mạnh với nước.

Phổ hồng ngoại của halogenid acid:

- Tần số $\nu_{C=O}$ ở khoảng giữa 1770 và 1876 cm^{-1} cao hơn $\nu_{C=O}$ của acid carboxylic tương ứng. Đó là do ảnh hưởng hiệu ứng cảm ứng hút điện tử của nguyên tử halogen.
- Tần số $\nu_{C=O}$ tăng song song với độ âm điện của halogen. Thí dụ: $\nu_{C=O}$ của acetyl clorid là 1821 cm^{-1} (ở tướng hơi) và 1806 cm^{-1} (ở tướng lỏng, hoặc dung dịch CCl_4), còn $\nu_{C=O}$ của acetyl fluorid là 1872 cm^{-1} (ở tướng hơi).

14.5.1.4. Tính chất hóa học

Tính chất đặc trưng của halogenid acid là nguyên tử halogen rất linh động dễ bị thế bởi các nhóm thế khác nhau. Nguyên tử carbon trong nhóm $-C(=O)-X$ liên kết với hai nguyên tử có độ âm điện cao (oxy và halogen) nên có điện tích dương, riêng phần cao (δ+), nên dễ phản ứng với các tác nhân ái nhân. Vì vậy, khi halogenid acid tác dụng với các hợp chất có chứa nguyên tử hydro linh động (H_2O, ROH, RNH_2...) hay các muối kim loại (RCOONa, KCN...) thì nguyên tử kim loại hay nguyên tử hydro linh động sẽ bị thay thế bởi gốc acyl $R-C(=O)-$, gọi là phản ứng acyl hóa.

a. Tác dụng với nước:

Halogenid acid rất dễ bị thủy phân, tạo ra acid carboxylic tương ứng. Một số halogenid acid đơn giản bị thủy phân ngay cả khi tiếp xúc với không khí ẩm.

$$R-C(=O)-X + H_2O \longrightarrow R-C(=O)-OH + HX$$

b. Phản ứng với alcol

Phản ứng xảy ra mạnh, dễ dàng thu được ester.

$$R-C(=O)-X + R'OH \longrightarrow R-C(=O)-OR' + HX$$

c. Tác dụng với amoniac, với amin (bậc 1 và bậc 2):

Thu được amid thế.

$$R-C(=O)-X + NH_3 \longrightarrow R-C(=O)-NH_2 + HX$$

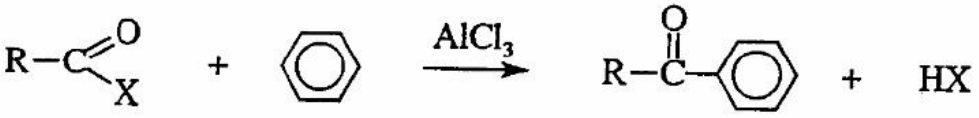
$$R-C(=O)-X + R'-NH_2 \longrightarrow R-C(=O)-NH-R' + HX$$

d. Tác dụng với hợp chất cơ kim:

Tạo ceton hoặc alcol bậc 3.

e. Tác dụng với hydrocarbon thơm:

Phản ứng xảy ra khi có mặt của $AlCl_3$ làm xúc tác (phản ứng Friedel -Crafts).

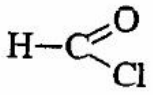


g. Tác dụng với muối carboxylat:

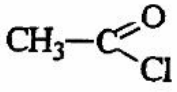
Tạo ra anhydrid acid.

h. Tác dụng với kali cyanid:

14.5.1.5. Chất điển hình

**** Formyl clorid:*** 

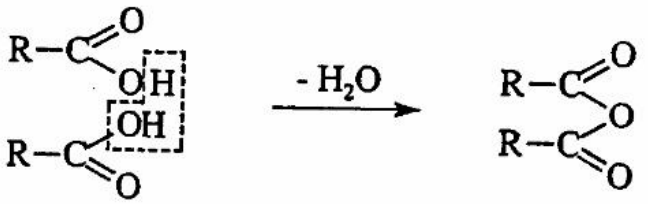
Chất đầu dãy, không bền. Hỗn hợp (CO + HCl) có thể tác dụng như clorid của acid formic.

**** Acetyl clorid:*** 

Chất lỏng, không màu, mùi cay, nhiệt độ sôi 52°C. Được dùng làm tác nhân acetyl hóa các alcol, phenol, amin...

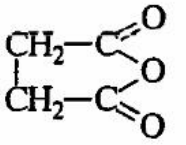
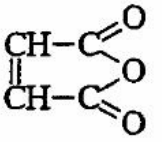
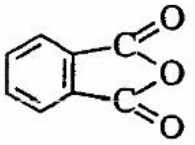
14.5.2. Anhydrid acid

Có thể coi anhydrid acid là sản phẩm thu được khi loại 1 phân tử nước từ hai phân tử acid:

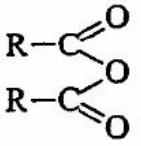


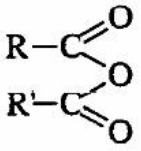
14.5.2.1. Danh pháp

Tên của anhydrid acid được gọi theo tên của acid tương ứng. Thí dụ:

$(CH_3CO)_2O$	Anhydrid acetic
$(CH_3CH_2CO)_2O$	Anhydrid propionic
$(C_6H_5CO)_2O$	Anhydrid benzoic
	Anhydrid succinic
	Anhydrid maleic
	Anhydrid phthalic

Phân loại: có thể chia anhydrid thành hai loại:

– Anhydrid acid đối xứng 

– Anhydrid acid bất đối xứng 

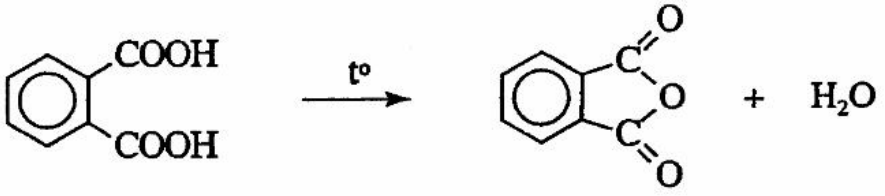
14.5.2.2. Phương pháp điều chế

a. Loại nước:

Từ hai phân tử acid dưới tác dụng của P_2O_5

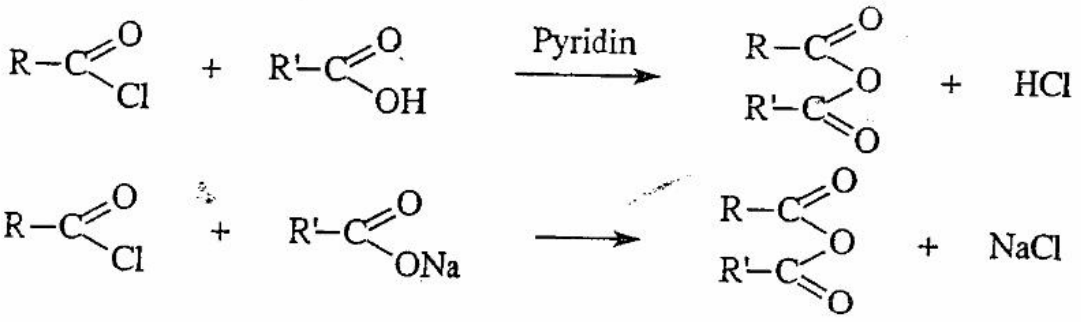
$$2R\text{–}COOH \xrightarrow{P_2O_5} (RCO)_2O + H_2O$$

Khi đun nóng một số diacid, phản ứng loại nước xảy ra.



b. Tác dụng halogenid acid:

Với acid carboxylic có mặt pyridin làm xúc tác hoặc tác dụng halogenid acid với muối natri carboxylat.



c. Ceten tác dụng với acid:

$$CH_2{=}C{=}O + CH_3{-}COOH \longrightarrow (CH_3CO)_2O$$

d. Tác dụng muối carboxylat:

Với các tác nhân như SO_2Cl_2, $SOCl_2$, COCl, N_2O_4... Thí dụ:

$$4CH_3COONa + SO_2Cl_2 \longrightarrow 2(CH_3CO)_2O + Na_2SO_4 + 2NaCl$$

$$4CH_3COONa + COCl_2 \longrightarrow 2(CH_3CO)_2O + Na_2CO_3 + 2NaCl$$

14.5.2.3. Tính chất vật lý

Anhydrid acid đầu dãy là chất lỏng, mùi kích ứng mạnh, khó chịu. Anhydrid của các acid cao là chất rắn, không mùi.

Độ sôi cao hơn acid tương ứng. Thí dụ: acid acetic sôi ở 118°C, anhydrid acetic sôi ở 138°C.

Anhydrid acid không tan trong nước, mà phản ứng với nước.

Phổ hồng ngoại của anhydrid acid đặc trưng bằng dải hấp thụ kép ở vùng 1750cm^{-1} ($\nu_{as\ C=O}$) và 1850cm^{-1} ($\nu_{s\ C=O}$). Thí dụ: anhydrid acetic có $\nu_{as\ C=O}$ = 1754cm^{-1} và $\nu_{s\ C=O}$ = 1825cm^{-1}.

14.5.2.4. Tính chất hóa học

a. Phản ứng thuỷ phân:

Anhydrid acid gặp nước thủy phân chậm thành acid:

$$(RCO)_2O + H_2O \longrightarrow 2RCOOH$$

Trong kiềm, phản ứng thủy phân xảy ra nhanh hơn.

b. Với HCl khan, đun nóng:

Anhydrid acid phản ứng với HCl tạo thành clorid acid và acid:

$$(RCO)_2O + HCl \longrightarrow RCOCl + RCOOH$$

c. Phản ứng acyl hóa:

Các anhydrid acid tác dụng với alcol tạo ra ester; với amoniac và amin tạo ra amid và amid thế:

$$(RCO)_2O + R'OH \longrightarrow RCOOR' + RCOOH$$

$$(RCO)_2O + NH_3 \longrightarrow RCONH_2 + RCOOH$$

$$(RCO)_2O + R'-NH_2 \longrightarrow RCONH-R' + RCOOH$$

d. Tác dụng với peroxyd hydro:

Anhydrid acid chuyển thành peracid:

$$(RCO)_2O + H_2O_2 \longrightarrow R-C(=O)-O-OH + R-C(=O)-OH$$

e. Anhydrid acid tác dụng với N_2O_5 tạo ra acyl nitrat $RCOONO_2$:

Acyl nitrat được dùng làm tác nhân nitro hóa một số hợp chất thơm nhưng rất nguy hiểm vì dễ nổ khi đun nóng.

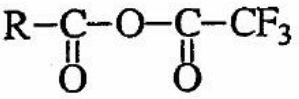
14.5.2.5. Chất điển hình

Anhydrid của acid formic không tồn tại.

***Anhydrid acetic:** $(CH_3CO)_2O$

Là chất lỏng, sôi ở 138°C, mùi cay, khó chịu. Anhydrid acetic là tác nhân acetyl hóa thông dụng nhất, được sử dụng nhiều trong tổng hợp và trong kỹ thuật (công nghiệp sản xuất dược phẩm, chất thơm, acetat celulose).

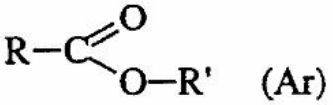
Anhydrid hỗn tạp của acid trifloacetic:



Là tác nhân acyl hóa rất mạnh.

14.5.3. Ester

Ester là dẫn chất của acid, trong đó nhóm –OH của acid được thay bằng nhóm alkoxy (R'O–), aroxy (ArO–).



14.5.3.1. Danh pháp

Công thức	Tên thông thường	Tên quốc tế
$HCOOCH_3$	Methyl formiat	Methyl methanoat
$CH_3COOC_2H_5$	Ethyl acetat	Ethyl ethanoat
$C_6H_5COOC_6H_5$	Phenyl benzoat	Phenyl benzoat
$H_3COOC-COOCH_3$	Dimethyl oxalat	Dimethyl ethandioat
$o\text{-}C_6H_4(COOCH_3)_2$	Dimethyl phtalat	Dimethyl 1,2-benzen dicarboxylat

Danh pháp thông thường: gọi tên gốc alkyl của alcol và tên của carboxylat tương ứng (anion acid tạo ra chúng).

Danh pháp IUPAC: gọi tên gốc alkyl của alcol và tên acid nhưng đổi đuôi *oic* thành *oat*

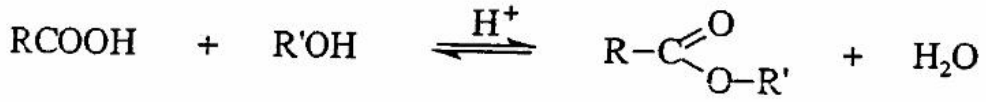
14.5.3.2. Phương pháp điều chế

Ester có rất nhiều trong thiên nhiên như trong các chất dầu, mỡ, bơ... Các ester của acid thấp và trung bình là thành phần chính của tinh dầu, mùi thơm của hoa, quả, hạt... chủ yếu là do sự có mặt của ester.

Các phương pháp tổng hợp:

a. Tác dụng acid với alcol:

Có mặt xúc tác acid (phản ứng ester hóa):

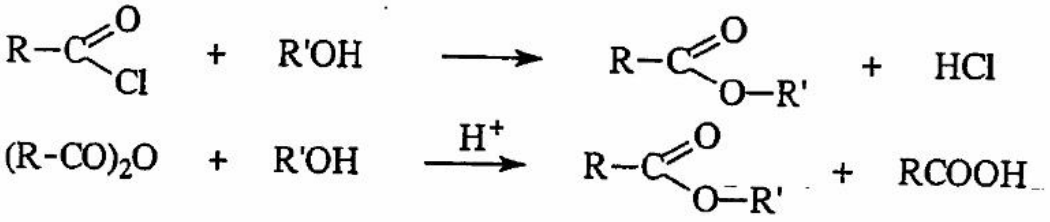


Phản ứng này thuận nghịch và thường không đi đến cùng. Phản ứng ngược với ester hóa là phản ứng thủy phân.

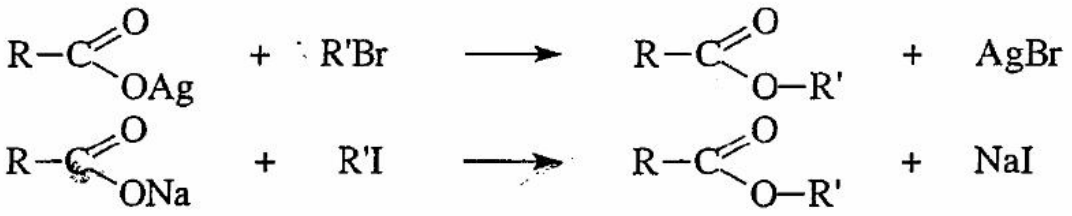
- Tốc độ của phản ứng ester hóa (trong những điều kiện nhất định) là lượng alcol bị ester hóa, hoặc lượng ester được tạo thành trong một đơn vị thời gian. Tốc độ phản ứng ester hóa tăng nhanh với nhiệt độ.
- Có thể chuyển dịch cân bằng của phản ứng này về phía tạo thành ester bằng các phương pháp sau đây:
  + Dùng xúc tác acid (H^+): dùng hydro clorid hoặc acid sulfuric đậm đặc. Hai chất này vừa là chất xúc tác, vừa là chất hút nước, đẩy cân bằng của phản ứng thuận nghịch về phía tạo thành ester.
  + Tăng nồng độ acid hoặc alcol.
  + Tránh cho ester tạo thành tác dụng với nước. Nếu ester tạo ra là chất dễ bay hơi, ta có thể tách nó ra khỏi môi trường phản ứng bằng cách cất liên tục.
  + Tốc độ và giới hạn của phản ứng ester hóa giảm từ alcol bậc nhất đến bậc ba.

b. Acyl hóa alcol:

Tác dụng clorid acid hay anhydrid acid với alcol.



c. Từ muối của acid carboxylic và alkyl halogenid:



14.5.3.3. Tính chất vật lý

Ester của những acid và alcol đơn giản là những chất lỏng, nhẹ hơn nước, dễ bay hơi, có mùi thơm hoa quả. Các ester trung bình là những chất lỏng sánh như dầu. Những ester cao là những chất rắn khó kết tinh.

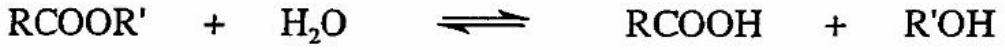
Nhiệt độ sôi và nhiệt độ nóng chảy của ester thấp hơn nhiệt độ sôi và nhiệt độ nóng chảy của acid carboxylic tạo ra chúng.

Phần lớn các ester ít tan trong nước. Chúng dễ tan trong alcol và ether.

14.5.3.4. Tính chất hóa học

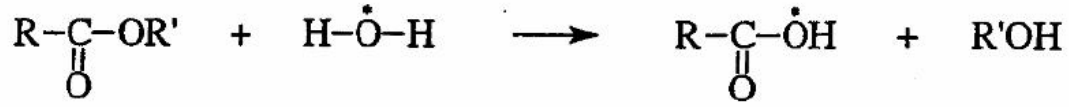
a. Phản ứng thủy phân:

Là phản ứng ngược với phản ứng ester hóa.

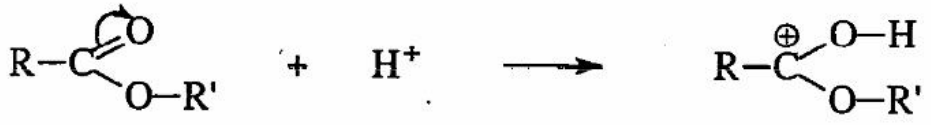


Phản ứng thủy phân ester được xúc tác bởi acid (H^+) hoặc kiềm (OH^-).

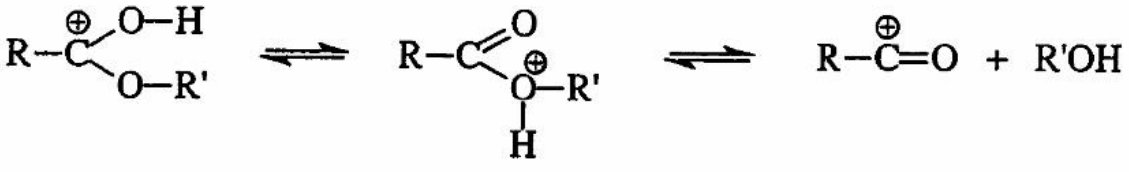
- Thủy phân ester với xúc tác acid là phản ứng ngược lại với phản ứng ester hóa khi dùng xúc tác acid. Cơ chế quá trình thủy phân acid của ester cũng giống như phản ứng ester hóa xúc tác acid. Trong đa số trường hợp, quá trình xảy ra với sự cắt đứt liên kết acyl - oxy. Điều đó đã được chứng minh bằng nguyên tử oxy đánh dấu.



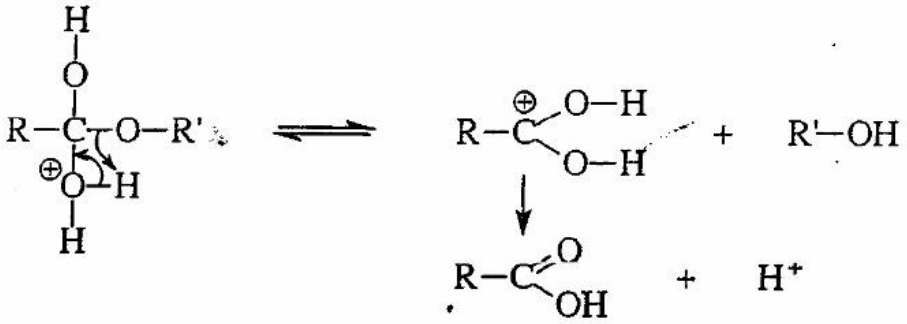
Cơ chế phản ứng thủy phân xúc tác acid:



+ Tách liên kết acyl–oxy đơn phân tử:



+ Tách liên kết acyl–oxy lưỡng phân tử:

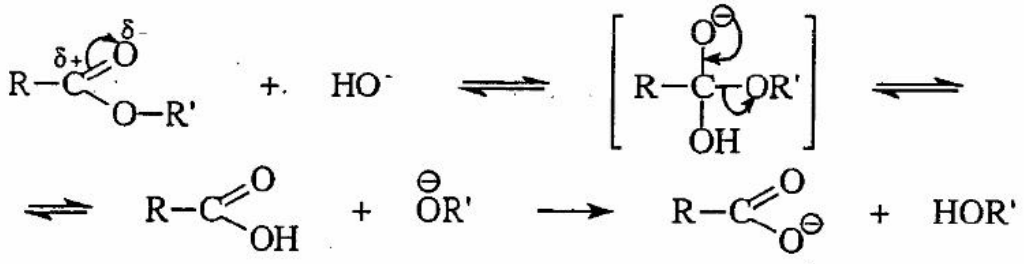


Trong trường hợp này, tốc độ phản ứng thủy phân:

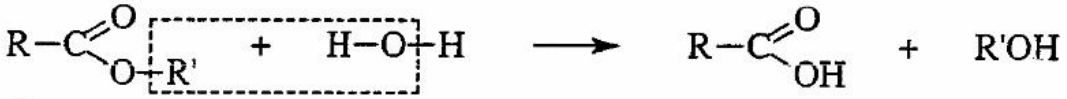
$$v = k\,[\text{ester}]\,[H^+]\,[H_2O]$$

– Phản ứng thủy phân xúc tác kiềm (phản ứng xà phòng hóa) nhanh hơn nhiều so với xúc tác acid, và không thuận nghịch.

Cơ chế phản ứng thủy phân kiềm:



– Tuy nhiên, có một số trường hợp, có thể xảy ra sự đứt liên kết alkyl–oxy:



Cơ chế này hiếm có, thường chỉ xảy ra khi nhóm R' đẩy điện tử mạnh và cation $R^{(+)}$ khá ổn định. Có tài liệu cho rằng, các ester của các acid dicarboxylic có thể xảy ra theo cả hai loại cơ chế (đứt liên kết acyl–oxyl hoặc liên kết alkyl–oxy) tuỳ theo điều kiện.

Khi xét các yếu tố ảnh hưởng đến hằng số tốc độ và hằng số cân bằng của phản ứng thủy phân ester người ta nhận thấy trong phản ứng thuỷ phân xúc tác acid, hiện tượng cảm ứng của gốc R ít có ảnh hưởng, nhưng nó rất nhạy cảm với trở ngại không gian. Còn phản ứng thủy phân xúc tác kiềm chịu ảnh hưởng tổng hợp của cả hiệu ứng cảm ứng và hiệu ứng không gian.

b. Phản ứng chuyển đổi ester: (phản ứng alcol phân hoặc acid phân)

– Phản ứng alcol phân thường xảy ra khi có mặt vết acid hay alcolat, và thường có tác dụng khi thay thế gốc alcol cao bằng alcol thấp hơn (bậc 1).

– Phản ứng acid phân: gốc acid trong ester được thay thế bằng gốc acid khác. Acid phân thường được dùng để chuyển ester trung tính của acid dicarboxylic thành ester acid.

$$CH_3COOC_2H_5 + C_5H_{11}COOH \rightleftharpoons C_5H_{11}COOC_2H_5 + CH_3COOH$$

c. Phản ứng với amoniac và một số dẫn chất của NH_3:

$$RCOOR' + NH_3 \longrightarrow \underset{\text{Amid}}{R-CO-NH_2} + R'OH$$

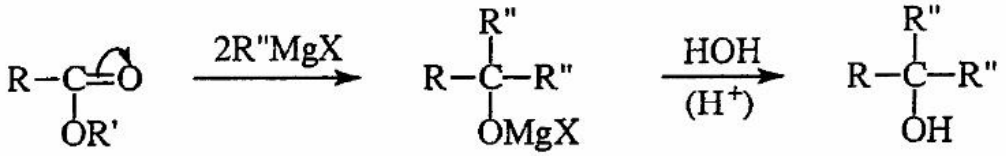
$$RCOOR' + R''-NH_2 \longrightarrow \underset{\text{Amid thế}}{R-CO-NHR''} + R'OH$$

$$RCOOR' + NH_2-NH_2 \longrightarrow \underset{\text{Hydrazid}}{R-CO-NH-NH_2} + R'OH$$

$$RCOOR' + NH_2-OH \longrightarrow \underset{\text{Acid hydroxamic}}{R-CO-NH-OH} + R'OH$$

d. Phản ứng với hợp chất cơ kim:

Ester tác dụng với thuốc thử Grignard tạo alcol bậc 3.



e. Phản ứng khử hóa:

Khử hóa ester dễ hơn khử hóa acid, và tạo ra alcol. Tác nhân khử là $LiAlH_4$, $NaBH_4$ và natri trong ethanol (phản ứng khử hóa L. Bouveault - G. Blanc).

$$RCOOR' \xrightarrow{4[H]} RCH_2OH + R'OH$$

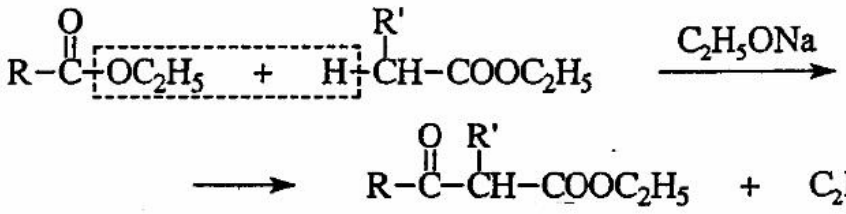
Có thể khử bằng hydro, dưới áp suất cao và xúc tác đồng - cromid:

$$RCOOR' + H_2O \xrightarrow[Cu\ (Cr)]{200^oC} RCH_2OH + R'OH$$

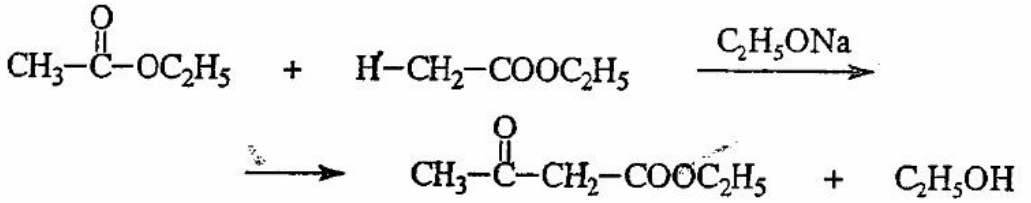
Phương pháp này chỉ có giá trị thực tế khi các alcol tạo ra có điểm sôi khác nhau, có thể phân riêng được chúng.

g. Phản ứng ngưng tụ Claisen: (phản ứng của nhóm methylen linh động)

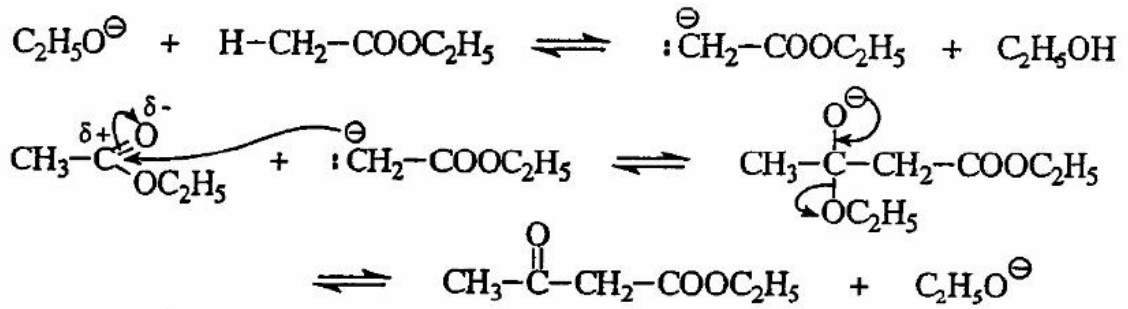
Khi có tác dụng của natri kim loại hoặc natri alcolat, hai phân tử ester có thể ngưng tụ với nhau tạo ester của acid β-ceto carboxylic.



Thí dụ:



Cơ chế phản ứng:



14.5.3.5. Chất điển hình

* ***Ethyl formiat:*** $H-C(=O)-OC_2H_5$

Có mùi rượu Rum, sôi ở 55°C. Đôi khi được dùng làm chất thơm nhân tạo.

* ***Amyl formiat:*** $H-C(=O)-OC_5H_{11}$

Có mùi thơm anh đào.

* ***Ethyl acetat:*** $CH_3-C(=O)-OC_2H_5$

Sôi ở 77°C, mùi thơm dễ chịu. Được dùng làm dung môi, làm nguyên liệu tổng hợp ester aceto acetic.

* ***Isoamyl acetat:*** $CH_3-C(=O)-OC_5H_{11}$ (iso)

Thơm mùi lê, dùng làm dung môi.

Các ester có mùi thơm, nên thường được sử dụng làm chất thơm trong sản xuất nước quả, bánh kẹo, nước hoa.

* ***Cetyl palmitat:*** $C_{15}H_{31}-COOC_{16}H_{33}$

(Ester của acid palmitic và alcol cetylic) là spermacetic lấy từ cá voi, chất rắn kết tinh, nóng chảy ở 53°C.

* ***Methyl salicylat:*** $HO-C_6H_4-COOCH_3$ (o)

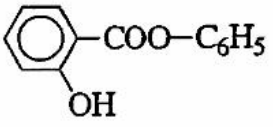
Chất lỏng, sôi ở 224°C, có mùi đặc trưng, được sử dụng trong y học xoa bóp ngoài da chữa thấp khớp.

* *Acid acetyl salicylic:*

$HOOC-C_6H_4-OCOCH_3$ (o)

Acid acetyl salicylic (aspirin) là chất kết tinh, nhiệt độ nóng chảy 134°C, vị chua nhẹ. Trong y học: aspirin là thuốc hạ nhiệt, giảm đau.

* ***Phenyl salicylat (Salol):***

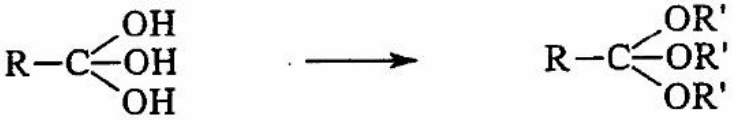


Salol là chất kết tinh, nhiệt độ nóng chảy 42°C, ít tan trong nước.

Trong y học: Salol được sử dụng như chất sát trùng trong một số bệnh đường ruột.

14.5.3.6. Ortho ester

Người ta coi ortho ester như là ester hoàn toàn của ortho acid:



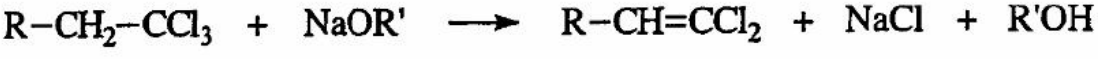
(Ortho acid không bền, không tách riêng được ở trạng thái tự do).

a. Điều chế:

Từ dẫn chất 1,1,1-tricloro alkan ($RCCl_3$) (trong đó ở C_α không có nguyên tử hydro):

Thí dụ: ester ethylic của acid orthoformic được điều chế bằng cách đun cloroform với natri ethylat:

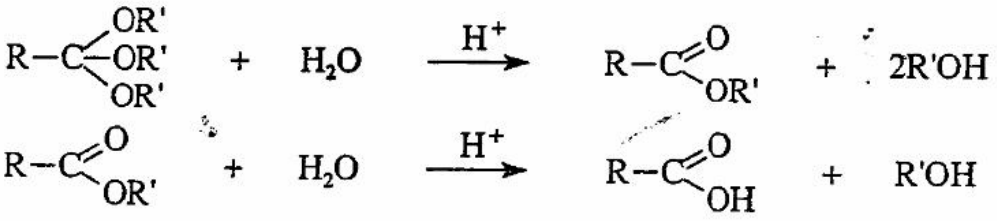
Nếu có hydro ở C_α thì khi tác dụng với alcolat sẽ xảy ra phản ứng tách loại HCl:



b. Tính chất:

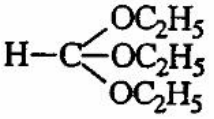
Ortho ester là những chất lỏng, có mùi hoa quả, khác với ester, các ortho ester bền vững với base, chúng không bị "xà phòng hoá".

Dưới tác dụng của acid, ortho ester bị thủy phân, giai đoạn đầu tạo ra ester, tiếp theo ester bị thủy phân tạo ra acid và alcol:



c. Chất điển hình:

** Ethyl ortho formiat:*

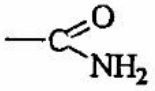


Là chất lỏng, sôi ở 145,9°C, có tác dụng chống co thắt trong bệnh ho gà.

14.5.4. Amid

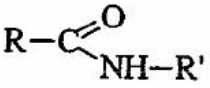
Amid là dẫn chất của acid carboxylic trong đó nhóm hydroxyl của nhóm carboxyl được thay thế bằng nhóm amin:

Nhóm định chức amid:

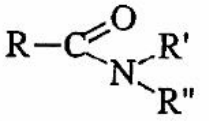


Có hai loại amid thế:

– Amid thế 1 lần:

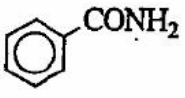
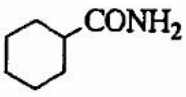


– Amid thế 2 lần:



14.5.4.1. Danh pháp

Đọc tên acid có số carbon tương ứng, thay tiếp vĩ ngữ "ic" (hoặc "oic") bằng tiếp vĩ ngữ "amid".

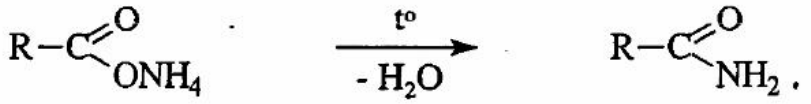
$H-CONH_2$	Formamid
CH_3-CONH_2	Acetamid
	Benzamid
	Cyclohexan carboxamid
$C_6H_5-CH=CH-CONH_2$	Cinnamid

$H_2NOC-CH_2-CH_2-CONH_2$ Succinamid

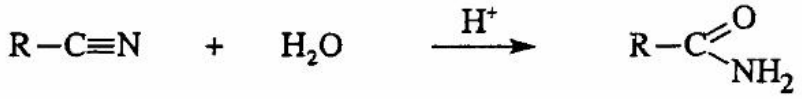
N,N-dimethyl formamid

14.5.4.2. Phương pháp điều chế

a. Nung nóng muối amoni của acid carboxylic:



b. Thủy phân các nitril với sự có mặt của acid vô cơ:



c. Tác dụng anhydrid acid, clorid acid, ester với amoniac, với amin:

$(RCO)_2O + NH_3 \longrightarrow RCONH_2 + RCOOH$

$RCOX + R'NH_2 \longrightarrow RCONHR' + HX$

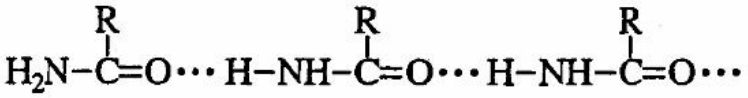
$RCOOC_2H_5 + NH_3 \longrightarrow RCONH_2 + C_2H_5OH$

14.5.4.3. Tính chất vật lý

Trừ formamid ($HCONH_2$) là chất lỏng, còn tất cả các amid là chất kết tinh không màu.

Các amid phân tử lượng thấp, dễ tan trong nước (do khả năng tạo liên kết hydro với phân tử nước).

Nhiệt độ sôi, nhiệt độ chảy của amid cao do khả năng tạo liên kết hydro giữa các phân tử amid. Nghiên cứu phổ hồng ngoại của amid cũng cho thấy trong dung dịch loãng (dung môi là dioxan và cloroform) amid ở dạng monome, trong dung dịch đặc và trong trạng thái lỏng, các phân tử liên kết với nhau bằng liên kết hydro do đó tồn tại ở dạng rắn.



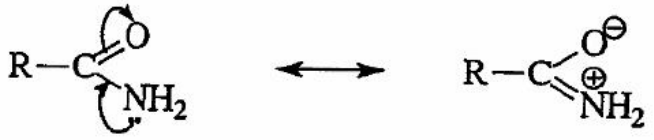
Phổ hồng ngoại của amid có các dải hấp thu đặc trưng sau:

- $\nu_{C=O}$ (amid không thế) có tần số 1650 - 1715cm^{-1}.
- $\nu_{C=O}$ (amid thế 1 lần và 2 lần) có tần số 1640 - 1670cm^{-1} (tuỳ thuộc bản chất gốc hydrocarbon, trạng thái vật lý, dung môi).
- ν_{N-H} của các nhóm NH_2 và NHR có tần số khoảng 3400 - 3500cm^{-1} (trong dung dịch loãng, liên kết N–H tự do), còn trong trạng thái rắn hay trong dung dịch đặc ν_{N-H} dịch chuyển về tần số thấp ở khoảng 3100 - 3300cm^{-1}, do phân tử amid kết hợp bằng liên kết hydro.

14.5.4.4. Tính chất hóa học

Trong nhóm chức amid $-C(=O)-NH_2$ có sự liên hợp của cặp điện tử p của nguyên tử nitơ với cặp điện tử π của nhóm $>C=O$ nên amid không tham gia các phản ứng đặc trưng của ceton và có tính base rất yếu (thí dụ: acetamid có $Kb \approx 10^{-14}$).

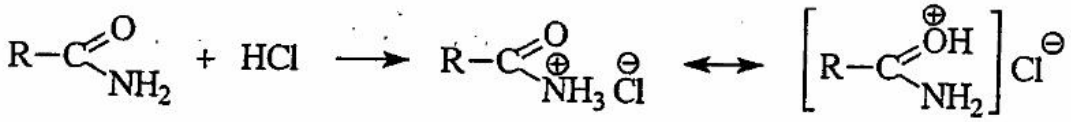
Dựa trên số liệu của quang phổ cho thấy amid có cấu tạo trung gian giữa hai công thức cộng hưởng theo Richards và Thomtson:



Amid có thể tham gia các phản ứng sau:

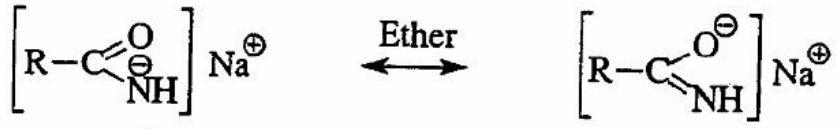
a. Amid thể hiện tính acid yếu và base yếu:

- Amid chỉ phản ứng với acid mạnh cho muối kiềm rất dễ thủy phân:



- Do sự liên hợp và siêu liên hợp, nguyên tử hydro gắn với nitơ trong amid linh động hơn ở amin và amoniac, nên dễ dàng bị thế bởi kim loại nặng. Thí dụ:

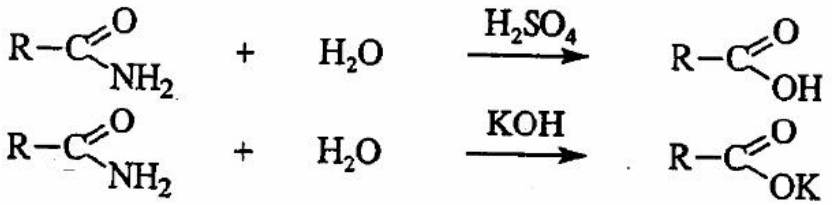
Khi tác dụng amid với natri hoặc natri amidid trong dung dịch ether, muối natri cũng được tạo thành.



Khi đun nóng muối natri khan với alkyl iodid dẫn chất N-alkyl được tạo thành.

b. Phản ứng thủy phân:

Amid bị thủy phân chậm trong nước, khi có mặt xúc tác acid hoặc base phản ứng xảy ra nhanh hơn tạo acid tương ứng.



c. Khử hóa amid:

Bằng natri trong ethanol, hay lithi nhôm hydrid ($LiAlH_4$) sẽ thu được amin bậc nhất:

$$R{-}CO{-}NH_2 + 4[H] \xrightarrow{Na/C_2H_5OH} RCH_2NH_2 + H_2O$$

d. Loại nước phân tử amid:

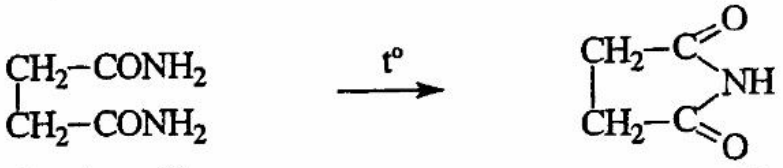
- Khi đun nóng amid với phosphor pentoxyd thì amid bị dehydrat hóa tạo ra nitril:

$$R{-}CO{-}NH_2 \xrightarrow[-\,H_2O]{P_2O_5} R{-}C{\equiv}N$$

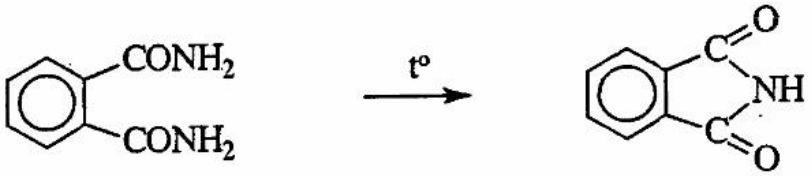
- Khi dùng phosphor pentaclorid, sản phẩm trung gian là amido clorid và imido clorid không bền dễ tách loại HCl để cho sản phẩm cuối là nitril.

$$R{-}CO{-}NH_2 \xrightarrow{PCl_5} R{-}CCl_2{-}NH_2 \xrightarrow{-\,HCl} R{-}C(Cl){=}NH \xrightarrow{-\,HCl} R{-}C{\equiv}N$$

e. Khi có nhiệt độ các amid của diacid dễ tạo thành imid:



Succinamid — Succinimid



Phthalamid — Phthalimid

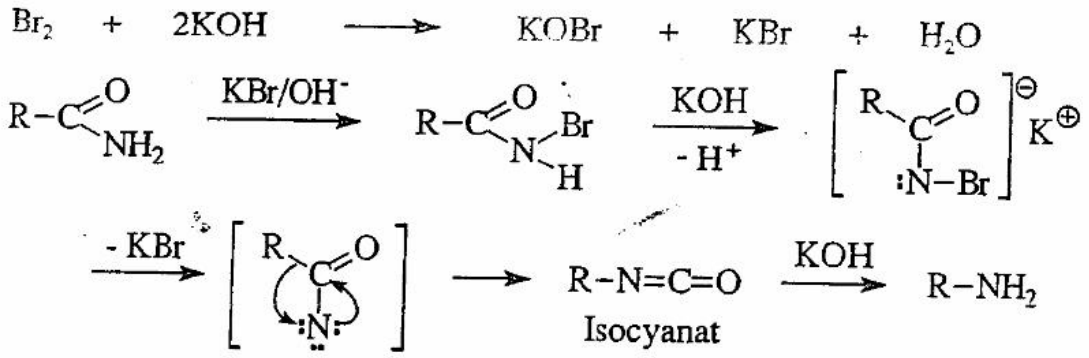
f. Phản ứng thoái phân Hofmann:

Là phản ứng chuyển amid thành amin bậc nhất có ít hơn amid một nguyên tử carbon, khi cho amid tác dụng với brom hoặc clor trong kiềm:

$$R{-}C(=O){-}NH_2 + Br_2 + 4KOH \longrightarrow R{-}NH_2 + 2KBr + K_2CO_3 + 2H_2O$$

Cơ chế phản ứng như sau:

Phản ứng xảy ra qua giai đoạn chuyển vị, nghĩa là có sự sắp xếp lại vị trí nhóm thế R, từ chỗ gắn với nguyên tử carbon chuyển sang gắn với nitơ mang theo cả electron liên kết.



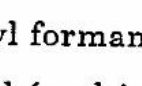
g. Tác dụng của amid với acid nitrơ:

Cho ta acid carboxylic và giải phóng khí nitơ:

14.5.4.5. Chất điển hình

Formamid: $HCONH_2$

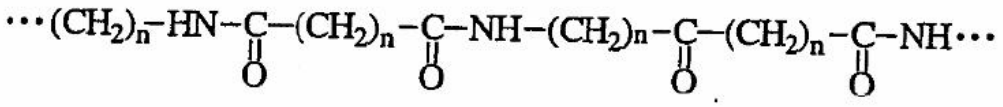
Là chất lỏng không màu, độ sôi 210°C, độ chảy 2,5°C. Có thể điều chế bằng phản ứng của CO với NH_3 với sự có mặt của một lượng nhỏ natri alcolat:

Dẫn chất N,N-dimethyl formamid (DMF):  được dùng làm dung môi trong hóa hữu cơ, hóa phân tích và trong công nghiệp sợi tổng hợp.

Acetamid: CH_3CONH_2

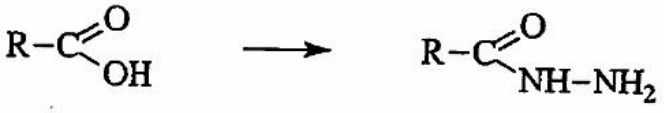
Là chất kết tinh, nóng chảy ở 52°C, có mùi đặc biệt, tan trong nước. Được sử dụng trong công nghiệp tổng hợp hữu cơ và làm chất ổn định chống oxy hóa.

Nilon là polyamid có khối lượng phân tử cao:



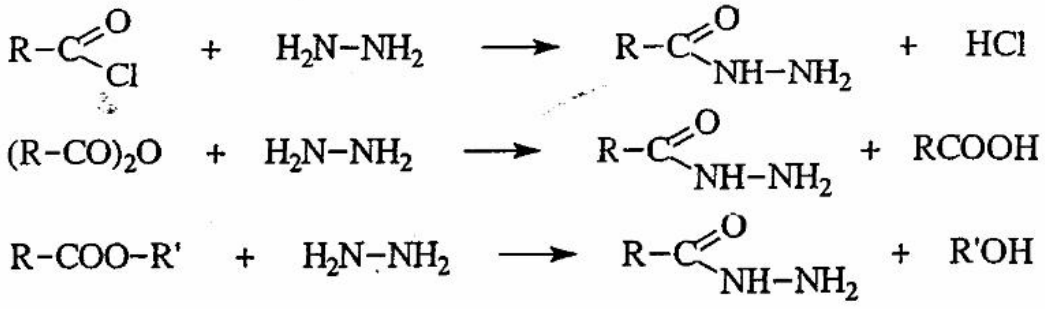
14.5.5. Hydrazid

Hydrazid là dẫn chất của acid carboxylic khi thế nhóm –OH của nhóm carboxyl bằng nhóm hydrazino $–NHNH_2$.



14.5.5.1. Phương pháp điều chế

Hydrazid có thể điều chế được bằng cách acyl hóa hydrazin:



14.5.5.2. Tính chất

Hydrazid là những chất kết tinh, tan trong nước, độ chảy cao.

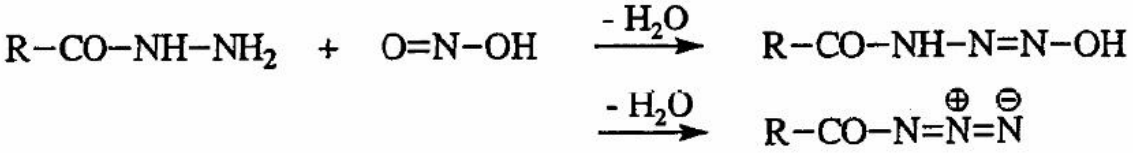
Tính chất hóa học của hydrazid cũng tương tự amid, nhưng khác ở một số điểm sau:

a. Các hydrazid có tính base rõ hơn amid và là tác nhân khử mạnh: (khử được thuốc thử Fehling và dung dịch $AgNO_3$ trong amoniac)

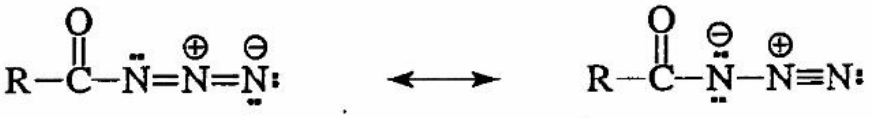
Hydrazid dễ bị thủy phân hơn amid.

b. Tác dụng với acid nitrơ:

Hydrazid chuyển thành azid:

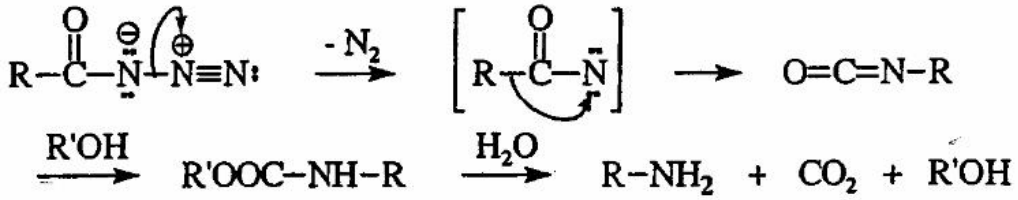


Công thức của azid acid có thể biểu diễn theo các dạng công thức sau:



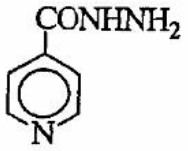
Azid là chất thể dầu, rất hoạt động (có thể gây nổ), thường được dùng ngay sau khi điều chế ra chúng.

Azid của acid carboxylic chịu sự chuyển vị (chuyển vị Curtius) tương tự chuyển vị Hofmann của amid. Đun nóng với alcol, azid loại nitơ tạo isocyanat, chất này phản ứng với alcol tạo uretan, thuỷ phân uretan trong môi trường acid hoặc base, thu được amin bậc nhất:



14.5.5.3. Chất điển hình

*** Rimifon:**



Hydrazid của acid isonicotinic được dùng làm thuốc chống lao.

14.5.6. Nitril và isonitril

Công thức chung của nitril: $R-C\equiv N$

Isonitril là đồng phân của nitril, có công thức:

$$R-N\overset{\oplus}{\equiv}\overset{\ominus}{C}: \quad \text{(a)} \qquad \text{hoặc} \qquad R-\ddot{N}=C \quad \text{(b)}$$

Công thức (b) là công thức cổ điển, trong đó carbon có hóa trị 2. Cặp điện tử tự do của nitơ tạo liên kết phối trí nội phân tử với nguyên tử carbon, ta có công thức (a).

Kết quả của các phương pháp phân tích quang phổ khẳng định công thức (a) hợp lý hơn:

- Bằng phương pháp phổ vi sóng, cho thấy phân tử isonitril (CH_3NC) có dạng đường thẳng, điều này phù hợp với công thức (a) có liên kết ba N≡C (nếu theo công thức (b) có liên kết đôi N=C thì phân tử có dạng góc).
- Độ dài liên kết N–C là 1,16 A°, chứng tỏ là liên kết ba.
- Phổ Raman của isonitril có một tần số ~ 2150cm^{-1}, đặc trưng cho liên kết ba.

14.5.6.1. Danh pháp

Gọi tên nitril bằng cách đọc tên gốc acid tương ứng (cùng số carbon), đổi đuôi *yl* thành *o* rồi thêm tiếp vĩ ngữ nitril:

$CH_3-C\equiv N$	Acetonitril
$CH_2=CH-C\equiv N$	Acrylonitril
$C_6H_5-C\equiv N$	Benzonitril

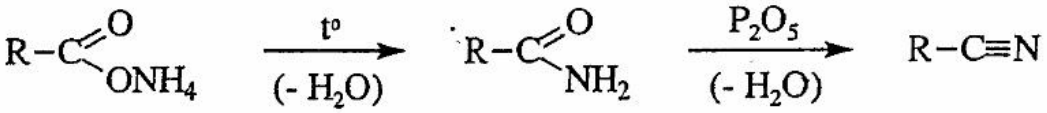
14.5.6.2. Phương pháp điều chế

- Tác dụng alkyl halogenid với muối cyanid kim loại (NaCN, KCN, AgCN...):

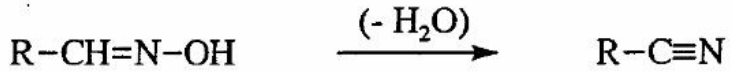
$$R-Cl + KCN \longrightarrow R-C\equiv N + KCl$$

$$R-X + AgCN \longrightarrow R-N\overset{\ominus}{\equiv}\overset{\oplus}{C} + AgX$$

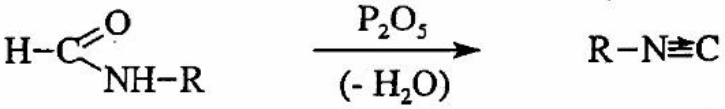
– Loại nước từ muối amoni của acid carboxylic:



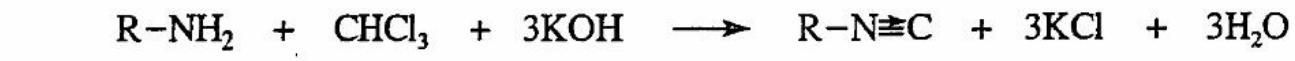
– Loại nước từ aldoxim với sự có mặt của anhydrid acetic:



– Loại nước từ alkyl formamid:



– Isonitril có thể điều chế bằng cách tác dụng amin bậc nhất với cloroform trong dung dịch alcol kiềm:



14.5.6.3. Tính chất vật lý

Nitril đầu dãy là chất lỏng có mùi khó chịu, dễ tan trong nước. Nitril cao (từ 16C trở lên) là chất rắn kết tinh, ít tan trong nước.

Phổ hồng ngoại của hợp chất nitril có dải hấp thụ đặc trưng đối với nhóm –C≡N với tần số khoảng 2240 - 2280cm^{-1}. Thí dụ: acetonitril có tần số $\nu_{C\equiv N}$ là 2283cm^{-1}. Tần số $\nu_{C\equiv N}$ giảm trong dãy đồng đẳng:

CH_3CH_2CN có $\nu_{C\equiv N}$ là 2257cm^{-1}

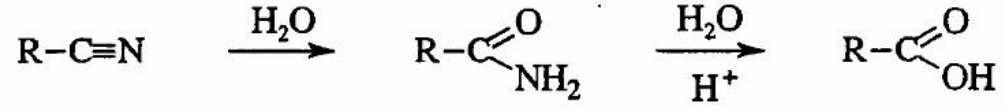
$CH_3CH_2CH_2CN$ có $\nu_{C\equiv N}$ là 2247cm^{-1}

Isonitril là chất lỏng không màu, có mùi buồn nôn, rất khó chịu, không tan trong nước, tan trong alcol và ether. Độ sôi của isonitril thấp hơn độ sôi của nitril tương ứng. Thí dụ: C_2H_5–C≡N sôi ở 98°C, còn C_2H_5–N≡C sôi ở 78°C.

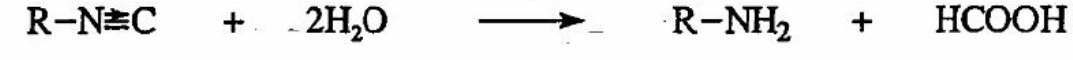
14.5.6.4. Tính chất hóa học

a. Phản ứng thủy phân:

Đun sôi nitril với nước (có mặt acid vô cơ hay kiềm) sẽ tạo ra amid, rồi chuyển thành acid có cùng số nguyên tử carbon như nitril:



Isonitril bền vững với hydroxyd kiềm. Isonitril bị thủy phân nhanh trong dung dịch acid loãng, chuyển thành amin bậc nhất và acid formic:



b. Phản ứng hydro hóa:

Hydro hóa nitril bằng natri trong ethanol, $LiAlH_4$ hoặc khí hydro với xúc tác kim loại (Ni, Pt, Pd), tạo ra amin bậc nhất:

$$R-C\equiv N + 2H_2 \xrightarrow{Ni} R-CH_2-NH_2$$

Hydro hóa isonitril, tạo thành amin bậc 2:

$$R-N\equiv C + 2H_2 \xrightarrow{Ni} R-NH-CH_3$$

c. Phản ứng oxy hoá:

Isonitril có thể bị oxy hóa bởi oxy (oxyd thủy ngân) hoặc lưu huỳnh tạo thành ester của acid isocyanic hoặc ester của acid thioisocyanic:

$$R-N\equiv C + O \xrightarrow{HgO} R-N=C=O$$

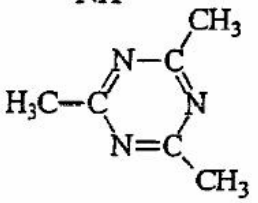
$$R-N\equiv C + S \longrightarrow R-N=C=S$$

d. Phản ứng trùng hợp:

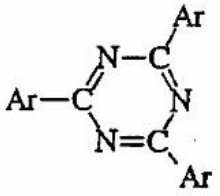
Với sự có mặt của natri kim loại hoặc etoxyd natri, nitril ngưng tụ 2 hoặc 3 phân tử với nhau:

$$2\,CH_3-C\equiv N \longrightarrow H_3C-\underset{\underset{NH}{\|}}{C}-CH_2-C\equiv N$$

$$3\,CH_3-C\equiv N \longrightarrow$$



$$3\,Ar-C\equiv N \longrightarrow$$



e. Isonitril không bền:

Khi đun nóng đến 250°C sẽ chuyển vị thành nitril (đồng phân hóa):

$$R-NC \longrightarrow R-CN$$

14.5.6.5. Chất điển hình

**** Nitril của acid formic:*** $H-C\equiv N$ (acid hydrocyanic)

Trong thiên nhiên acid hydrocyanic tồn tại dưới dạng glucosid có trong hạnh nhân đắng, nhân hạt mơ, mận, đào (thí dụ: amygdalin là glucosid chứa trong hạnh nhân đắng, dễ bị thủy phân, giải phóng acid hydrocyanic).

Acid hydrocyanic còn tồn tại ở trạng thái tự do trong một số loài đậu, măng, vỏ sắn.

Trong công nghiệp để tổng hợp acid hydrocyanic người ta cho dòng khí methan, amoniac và không khí đi qua chất xúc tác là tấm lưới mỏng hợp kim Pt - Rh:

$$CH_4 + NH_3 \longrightarrow HCN + 3H_2$$

$$3H_2 + 3/2O_2 \longrightarrow 3H_2O$$

Acid hydrocyanic tạo thành được hấp thụ vào nước.

Acid hydrocyanic là chất lỏng, không màu, dễ bay hơi, sôi ở 26°C. Ở nồng độ thấp có mùi hạnh nhân đắng, ở nồng độ cao có mùi khó chịu, rất độc.

Acid hydrocyanic là một acid rất yếu ($K_a = 7,2.10^{-10}$), không làm chuyển màu giấy quì, muối của chúng rất dễ bị thủy phân. Dung dịch HCN trong nước rất không bền, acid hydrocyanic bị thủy phân tạo thành amoni formiat.

Acetonitril: $CH_3-C\equiv N$

Là chất lỏng, sôi ở 82°C. Hòa tan trong nước và trong nhiều chất hữu cơ lỏng. Được dùng làm chất trung gian, làm dung môi trong tổng hợp hữu cơ.

Acrylonitril: $CH_2=CH-C\equiv N$

Là chất lỏng, sổi ở 78°C, tan trong nước.

Điều chế acrylonitril bằng phản ứng cộng hợp HCN với acetylen với xúc tác là phức hợp đồng clorid và amoni clorid trong dung dịch nước:

$$CH\equiv CH + HCN \longrightarrow CH_2=CH-C\equiv N$$

Trong công nghiệp: tác dụng propen với amoniac và oxy ở 480°C:

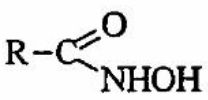
$$CH_2=CH-CH_3 + NH_3 + 3/2O_2 \xrightarrow{\text{xúc tác}} CH_2=CH-CN + 3H_2O$$

Trùng hợp hóa acrylonitril thu được polyme có khối lượng phân tử là 35.000 - 50.000, được dùng để sản xuất sợi tổng hợp (melana, orlon).

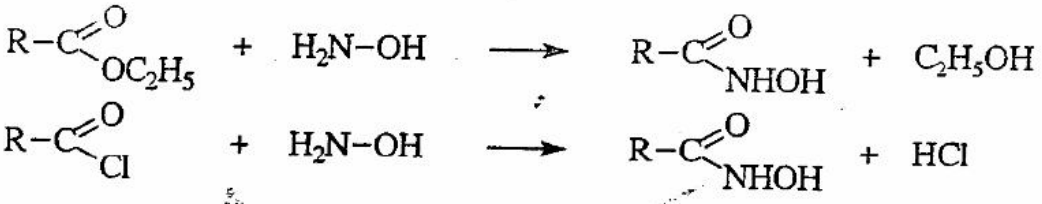
$$n\,CH_2=CH-CN \longrightarrow \left[-CH_2-\underset{\displaystyle CN}{CH}-\right]_n$$

14.5.7. Acid hydroxamic

Công thức cấu tạo:

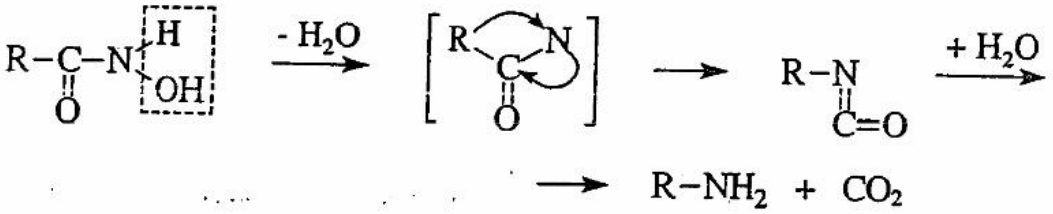


Acid hydroxamic có thể được điều chế bằng cách tác dụng hydroxylamin với ester hoặc clorid acid:



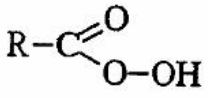
Acid hydroxamic thường ở hai dạng hỗ biến:

- Acid hydroxamic tạo màu đỏ với dung dịch sắt (III) clorid, đó là đặc trưng cho dạng enol.
- Khi tác dụng với acid vô cơ mạnh, xảy ra sự chuyển vị Lossen, dẫn đến sự tạo thành amin bậc 1:



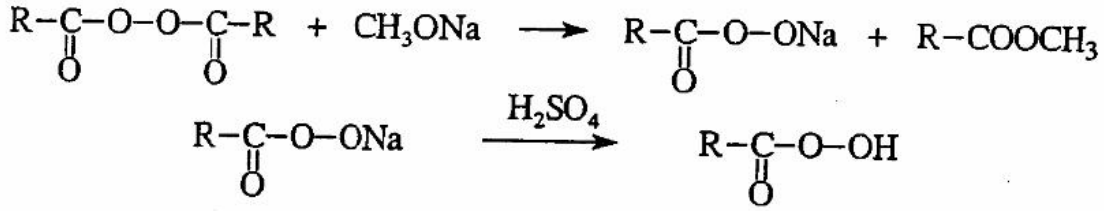
14.5.8. Peroxyacid và acyl peroxyd

14.5.8.1. Peroxyacid (peracid)



Peracid có thể điều chế được từ acid carboxylic hoặc từ anhydrid của chúng bằng cách oxy hóa trong H_2O_2 đậm đặc, có mặt acid sulfuric.

Ngoài ra cũng có thể điều chế peracid từ peroxyd diacyl khi tác dụng với natri methylat :

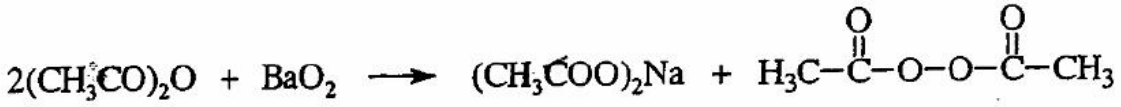


Những peroxyacid thấp là chất lỏng không màu, mùi giống mùi ozon, chúng hòa tan trong nước dễ hơn acid carboxylic.

- Acid performic: H–COOOH, không bền, phân hủy nhanh chóng. Nó thường dùng ở dạng mới sinh làm chất oxy hóa êm dịu (chuyển parafin thành glycol).
- Acid peracetic: CH_3–COOOH, nóng chảy ở 0,1°C, bền ở nhiệt độ thường, nhưng nổ khi cất, kể cả cất trong chân không. Acid peracetic là acid rất yếu, thủy phân trong nước thành acid acetic và H_2O_2.

14.5.8.2. Acyl peroxyd

Khi tác dụng clorid acid hay anhydrid acid với peroxyd kim loại thu được acyl peroxyd:



Acyl peroxyd là chất oxy hóa mạnh.

- Diacetyl peroxyd: CH_3–COOO–$COCH_3$, là chất kết tinh, nóng chảy ở 30°C, sôi ở 63°C (ở áp suất 21 mmHg). Khi đun nóng trên nhiệt độ sôi sẽ gây nổ mạnh. Khi tác dụng với nước, ta được hỗn hợp acid và peracid:

- Dibenzoyl peroxyd: C_6H_5CO–O–O–COC_6H_5, là chất kết tinh, nóng chảy ở 108°C, bền hơn các acyl peroxyd mạch hở. Dibenzoyl peroxyd được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp, làm chất khơi mào trong các phản ứng polyme hóa.

Chương 15

ACID CARBOXYLIC HỖN CHỨC

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được cấu tạo và danh pháp 4 loại acid hỗn chức: hydroxy acid, phenol acid, aldehyd acid và ceton acid.*
2. *Trình bày được các phương pháp điều chế chính của 4 loại acid hỗn chức trên.*
3. *Trình bày được các hóa tính chính của 4 loại acid hỗn chức trên.*

Acid carboxylic hỗn chức là những hợp chất chứa nhóm carboxyl –COOH và các nhóm chức khác như nhóm hydroxyl, nhóm aldehyd, nhóm ceton...

Nhiều acid carboxylic hỗn chức có ý nghĩa trong Y - Dược học.

Trong chương này chúng ta khảo sát một số acid carboxylic hỗn chức sau đây:

- Hydroxy acid.
- Phenol acid.
- Aldehyd acid và ceton acid.

15.1. HYDROXY ACID (OXY ACID)

Hydroxy acid có thể coi như dẫn chất của acid carboxylic do thay thế một hay nhiều nguyên tử hydro của gốc R bằng một hay nhiều nhóm hydroxyl.

Công thức chung: $R\begin{matrix}(COOH)_m \\ (OH)_n\end{matrix}$

Trường hợp đơn giản nhất, phân tử hydroxy acid chứa một nhóm carboxyl và một nhóm hydroxyl:

$$HO–R–COOH$$

Tuỳ thuộc vào số lượng nhóm carboxyl trong phân tử, người ta chia ra:

- Hydroxy acid monocarboxylic (có 1 nhóm –COOH).
- Hydroxy acid dicarboxylic (có 2 nhóm –COOH).
- Hydroxy acid tricarboxylic (có 3 nhóm –COOH).

Cũng có thể dựa vào số lượng nhóm hydroxyl có trong phân tử, người ta phân biệt:

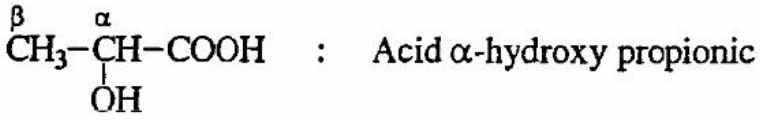
- Monohydroxy acid (có 1 nhóm –OH).
- Dihydroxy acid (có 2 nhóm –OH).
- Trihydroxy acid (có 3 nhóm –OH).

15.1.1. Danh pháp

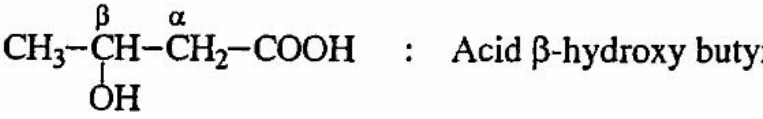
- Nhiều hydroxy acid vẫn được gọi tên chỉ nguồn gốc đã phân lập được hydroxy acid đó.

  Ví dụ: acid lactic (CH_3–CHOH–COOH) lần đầu tiên tìm thấy trong sữa lên men chua. Acid citric có trong chanh.

- Có thể dùng chữ cái Hylạp α, β, γ... để chỉ vị trí của nhóm hydroxy:

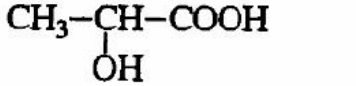


: Acid α-hydroxy propionic

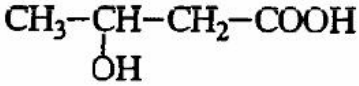


: Acid β-hydroxy butyric

- Theo danh pháp quốc tế, gọi tên hydroxy acid từ tên của acid tương ứng, thêm tiếp đầu ngữ hydroxy:



Acid 2-hydroxy propanoic



Acid 3-hydroxy butanoic

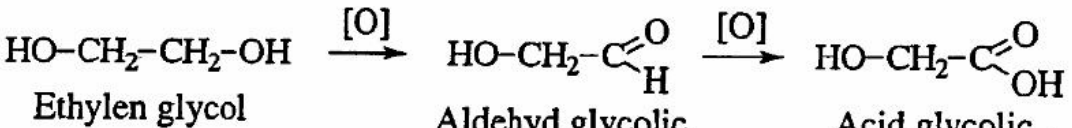
15.1.2. Phương pháp điều chế

Nhiều hydroxy acid có trong thực vật (ví dụ: acid tartric có trong nho, acid malic có trong táo...). Nhiều hydroxy acid được tạo ra do phản ứng lên men (acid lactic, acid citric...). Do đó, một số hydroxy acid có thể điều chế bằng phương pháp sinh tổng hợp. Thí dụ, sinh tổng hợp acid lactic bằng cách lên men đường dưới tác dụng của vi khuẩn *Bacillus delbruckii*...

Ngoài ra, có nhiều phương pháp tổng hợp hóa học các hydroxy acid.

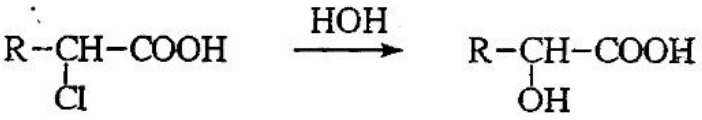
15.1.2.1. Tổng hợp α-hydroxy acid

a. Oxy hóa không hoàn toàn 1,2-glycol:



Ethylen glycol — Aldehyd glycolic — Acid glycolic

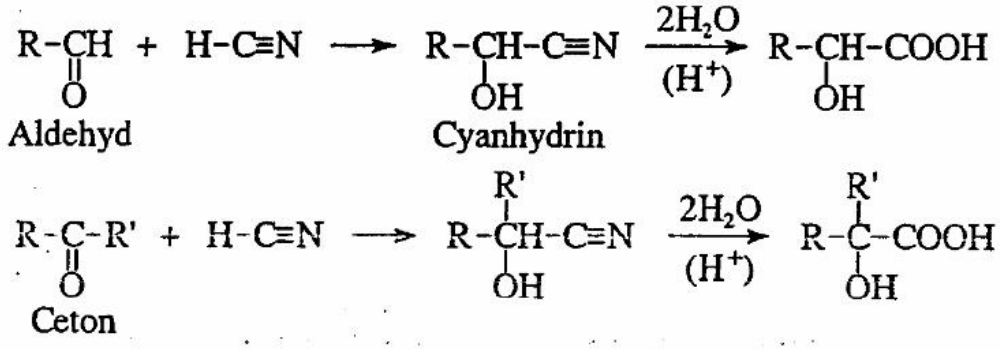
b. Thủy phân α-halogeno acid bằng natrihydroxyd, hay natri carbonat:



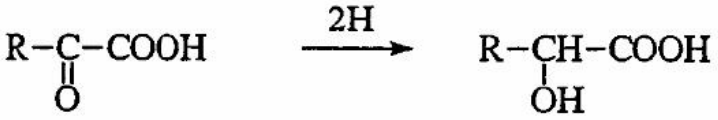
Phương pháp này cho hiệu suất cao.

c. Từ aldehyd hoặc ceton:

Cộng hợp acid hydrocyanic với aldehyd hoặc ceton để tạo ra cyanhydrin, sau đó thủy phân cyanhydrin thu được α-hydroxy acid:



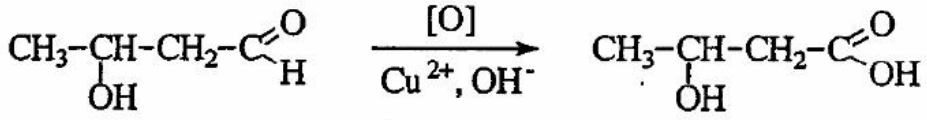
d. Khử hóa α-ceton acid:



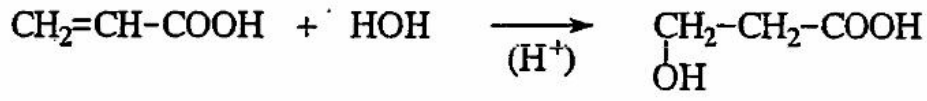
Dùng tác nhân khử hóa là hydro mới sinh từ hỗn hống natri, hoặc H_2 với chất xúc tác.

15.1.2.2. Tổng hợp β-hydroxy acid

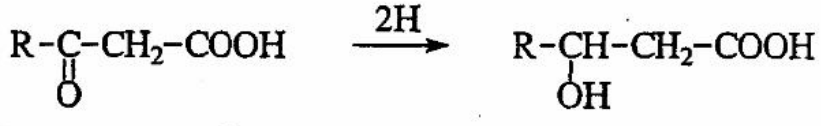
a. Oxy hóa aldol:



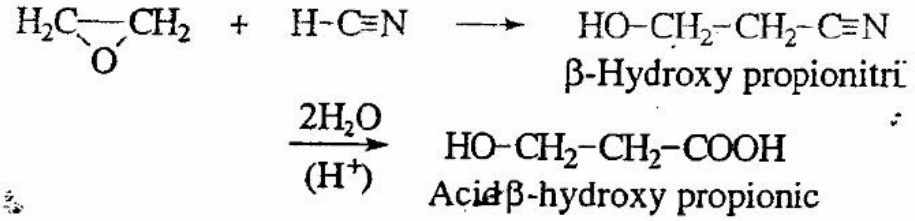
b. Cộng hợp nước vào acid α-ethylenic:



c. Khử hóa β-ceton acid:



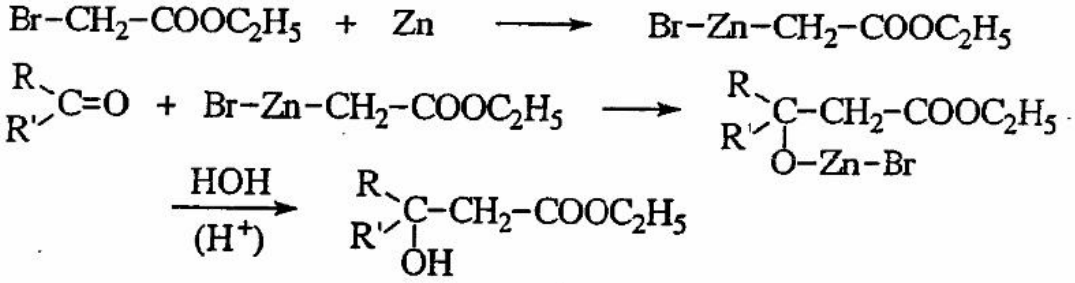
d. Cộng hợp acid hydrocyanic vào ethylen oxyd rồi thuỷ phân nitril tạo ra:



e. Phản ứng Reformatsky (1887):

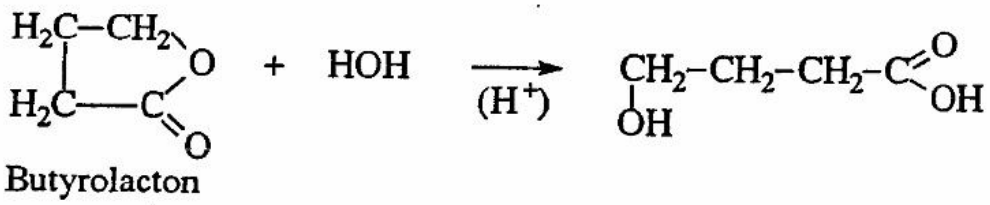
Cho ester của α-halogeno acid tác dụng với hợp chất carbonyl (aldehyd hoặc ceton) trong sự có mặt của kẽm (môi trường ether khan), sau đó đem thủy phân.

Ví dụ ester ethylic của acid bromacetic tác dụng với Zn tạo ra hợp chất cơ kẽm, hợp chất này cộng hợp ái nhân (A_N) vào nhóm carbonyl tạo ra alcolat dễ bị thuỷ phân:



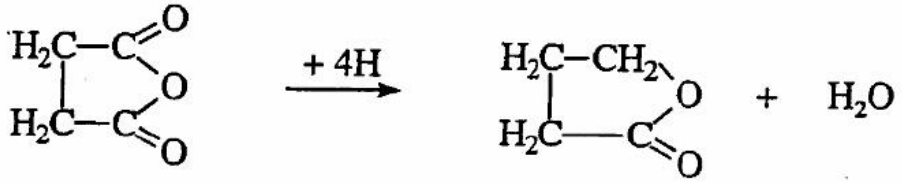
15.1.2.3. Tổng hợp γ-hydroxy acid

Thủy phân các ester nội (lacton):



Butyrolacton

Ester nội được điều chế bằng cách khử anhydrid acid vòng. Tác nhân khử là hỗn hống natri + H_2O hoặc natri + ethanol:



Hoặc bằng cách đun nóng acid β-ethylenic với acid vô cơ loãng:

15.1.3. Tính chất vật lý

Các hydroxy acid monocarboxylic đơn giản là những chất lỏng sánh hoặc chất rắn. Tất cả hydroxy acid dicarboxylic là những chất kết tinh. Do mang

các nhóm ưa nước nên các hydroxy acid rất dễ tan trong nước. Nhiều hydroxy acid có tính hoạt quang.

15.1.4. Tính chất hóa học

Các hydroxy acid cho các phản ứng của nhóm carboxyl, của nhóm hydroxyl và các phản ứng đặc trưng.

15.1.4.1. Tính chất của nhóm carboxyl

– Tính acid: hydroxy acid có tính acid mạnh hơn so với acid carboxylic có cùng số carbon tương ứng. Thí dụ, acid lactic ($CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-COOH$) mạnh hơn acid propionic $CH_3–CH_2–COOH$ (do hiệu ứng - I của nhóm –OH):

$$CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}\leftarrow COOH \qquad K_a = 1550 \cdot 10^{-5}$$

$$CH_3–CH_2–COOH \qquad K_a = 1{,}34 \cdot 10^{-5}$$

So sánh hai hydroxy acid có cùng số carbon, tính acid càng mạnh nếu nhóm –OH ở càng gần nhóm –COOH (do hiệu ứng - I của nhóm –OH tất dần khi truyền theo mạch liên kết σ).

– Nhóm carboxyl trong phân tử hydroxy acid cũng có thể tham gia các phản ứng tạo thành muối, ester, clorid acid, amid...

15.1.4.2. Tính chất của nhóm hydroxyl

Nhóm hydroxyl có thể tham gia vào các phản ứng như: ether hóa, ester hóa, oxy hóa...

– Khi cho tác dụng acid hydrohalogenic với hydroxy acid, thì nhóm OH của alcol bị thay thế bằng halogen:

$$CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-COOH + HBr \longrightarrow CH_3-\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

Acid lactic — Acid α-bromo propionic

– Với phosphor penta clorid (PCl_5) hay thionyl clorid ($SOCl_2$) thì cả hai nhóm chức (–COOH và –OH) đều phản ứng tạo ra dẫn chất cloro của acyl clorid dễ bị thủy phân chuyển thành cloro acid:

$$CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-COOH + 2PCl_5 \longrightarrow CH_3-\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{CH}}-C(=O)-Cl + 2POCl_3 + 2HCl$$

$$CH_3-\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{CH}}-C(=O)-Cl \xrightarrow{HOH} CH_3-\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{CH}}-C(=O)-OH + HCl$$

Acid 2-cloro propanoic

Acyl clorid của hydroxy acid không bền do phản ứng ester hóa nội phân tử của nhóm $-C(=O)Cl$ với nhóm –OH. Vì vậy để điều chế acyl clorid cần phải khóa nhóm OH bằng cách acetyl hóa.

– Phản ứng acyl hóa:

Nhóm –OH có thể chuyển thành ester khi cho tác dụng anhydrid acid (hoặc acyl clorid) với hydroxy acid:

$$(CH_3CO)_2O + HO-CH_2-COOH \longrightarrow CH_3-C(=O)-O-CH_2-COOH$$

Acid acetyl glycolic

$$+ \quad CH_3COOH$$

– Phản ứng oxy hóa:

Hydroxy acid bị oxy hóa trong các điều kiện thích hợp, nhóm alcol bậc 1 và bậc 2 chuyển thành nhóm carbonyl >C=O:

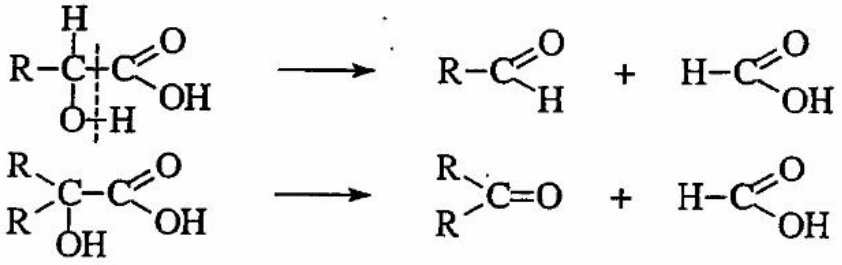
$$HOCH_2-COOH \xrightarrow{[O]} H-C(=O)-COOH$$

$$CH_3-CH(OH)-COOH \xrightarrow{[O]} CH_3-C(=O)-COOH$$

15.1.4.3. Phản ứng đặc trưng của hydroxy acid

a. Phản ứng phân cắt α-hydroxy acid:

Khi đun nóng với acid sulfuric loãng, phân tử α-hydroxy acid bị phân cắt tạo ra aldehyd (hoặc ceton) và acid formic:

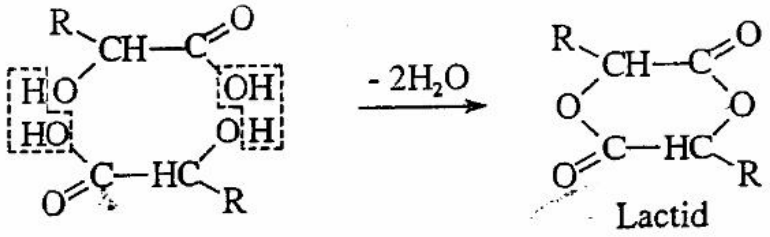


b. Phản ứng loại nước:

Khi đun nóng, các hydroxy acid dễ dàng loại nước tạo thành các sản phẩm khác nhau tùy thuộc vào vị trí tương đối của hai nhóm hydroxyl và carboxyl. Vì vậy có thể dùng phản ứng này để phân biệt các loại hydroxy acid.

** α-hydroxy acid:*

Khi đun nóng nhẹ nhàng dưới áp suất giảm chút ít thì α-hydroxy acid bị ester hóa kép tạo ra diester vòng 6 cạnh gọi là lactid. Trong quá trình này các nhóm hydroxyl và carboxyl (của hai phân tử) ester hóa lẫn nhau:

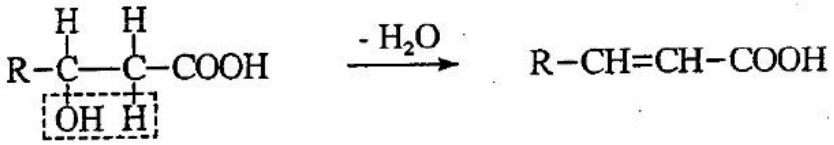


Phản ứng tạo lactid xảy ra dễ dàng. Có những trường hợp, phản ứng tạo lactid xảy ra khi để α-hydroxy acid trong bình hút ẩm với acid sulfuric đậm đặc. Vì vậy một số α-hydroxy acid đầu dãy thường không tinh khiết, do lẫn lactid.

Cũng như các ester, lactid dễ dàng bị thủy phân (khi đun nóng với kiềm) tạo ra α-hydroxy acid ban đầu.

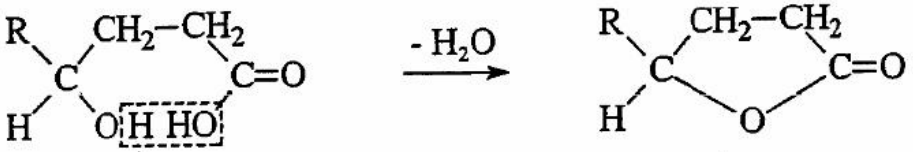
** β-hydroxy acid:*

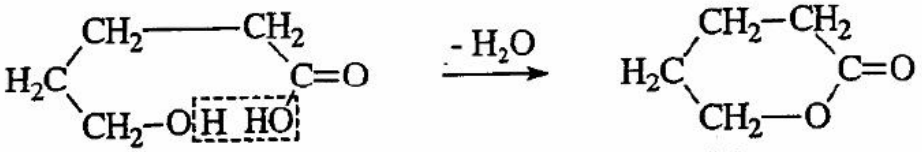
β-hydroxy acid khi đun nóng, bị loại một phân tử nước tạo ra acid α,β-ethylenic (và một lượng nhỏ acid β,γ-ethylenic):



** γ- và δ-hydroxy acid:*

γ và δ-hydroxy acid rất dễ dàng chuyển thành ester nội phân tử có vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh gọi là lacton:



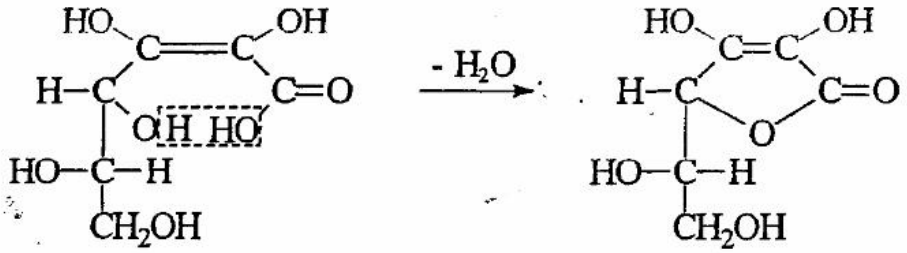


Khả năng tạo thành lacton rất dễ đến mức chỉ cần để yên γ-hydroxy acid ở nhiệt độ phòng hoặc khi acid hóa muối natri của γ-hydroxy acid thì lacton cũng được tạo thành.

Khả năng dễ dàng tạo thành lacton được giải thích bằng sức căng Baeyer. Nhóm carboxyl và hydroxyl trong γ-hydroxy acid cũng như trong δ-hydroxy acid ở gần nhau trong không gian nên dễ bị ester hóa nội phân tử tạo ra vòng 5 cạnh và 6 cạnh là những vòng ít căng, bền vững. Tuy nhiên, người ta cũng đã phân lập hoặc tổng hợp được những lacton có vòng lớn (15 - 19 cạnh).

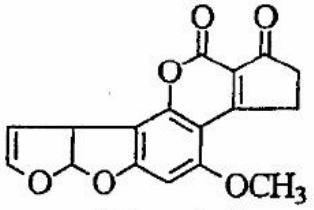
Nói chung, lacton có mùi dễ chịu, một số được dùng làm hương liệu.

Vitamin C (acid ascorbic) tồn tại dưới dạng lacton:



Vitamin C

Một số lacton chưa no, như aflatoxin là những chất rất độc.



Aflatoxin B

15.1.5. Chất điển hình

15.1.5.1. Acid glycolic (acid hydroxy acetic)

$$HO–CH_2–COOH$$

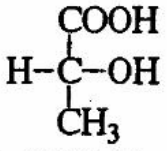
Acid glycolic là chất đơn giản nhất của dãy hydroxy acid. Trong thiên nhiên, acid glycolic có trong quả nho chưa chín, củ cải đường...

Acid glycolic là chất kết tinh, nhiệt độ nóng chảy 80°C, dễ tan trong nước, được dùng làm chất thay thế acid tartric trong nước giải khát.

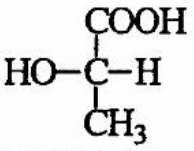
15.1.5.2. Acid lactic (acid α-hydroxy propionic; 2-hydroxy propanoic)

$$CH_3–CH(OH)–COOH$$

Do có mặt một nguyên tử carbon bất đối trong phân tử, nên acid lactic tồn tại dưới hai dạng đồng phân đối quang và một hỗn hợp raremic:



Acid D(-) lactic



Acid L(+) lactic

Acid L(+) lactic	t_{nc} = 26°C	$[\alpha]_D$ = +3,8°
Acid D(-) lactic	t_{nc} = 26°C	$[\alpha]_D$ = -3,8°
Acid (±) lactic	t_{nc} = 18°C	$[\alpha]_D$ = 0°

Dược sĩ người Đức Scheele phát hiện lần đầu tiên (năm 1870) acid lactic trong sữa lên men chua. Sau đó, người ta tìm thấy acid lactic trong một số sản phẩm lên men chua: cải, dưa chuột...

Năm 1832, Liebig đã tách được acid lactic trong cơ.

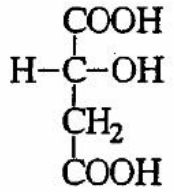
- Acid L(+) lactic (acid lactic hữu truyền, acid sarcolactic) có trong cơ, máu, nước tiểu, là sản phẩm phân hủy của polysaccharid dự trữ của cơ thể (glycogen). Khi lao động chân tay nhiều thì nồng độ acid L(+) lactic tăng trong cơ. Khi nghỉ ngơi thì một phần acid này chuyển thành glycogen, còn một phần khác bị oxy hóa thành CO_2 và H_2O.
- Acid D(-) lactic (acid lactic tả truyền) tạo ra do lên men lactic các chất đường dưới tác dụng của *Bacillus acidi laevolactici*.
- Acid (±) lactic (acid lactic racemic) tạo ra do lên men lactic các chất đường (lactose, glucose, sacarose) dưới tác dụng của vi khuẩn *Bacillus lactic acidi* và *Bacillus delbruckii*.

Acid lactic dược dụng là acid lactic racemic có chứa 10-15% nước, là chất lỏng sánh như siro, không màu, vị chua. Được dùng trong Y học để điều trị chứng ỉa chảy phân xanh ở trẻ em...

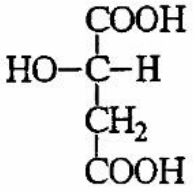
15.1.5.3. Acid malic (acid hydroxy succinic; hydroxy butandioic)

$$HOOC-\overset{*}{C}H(OH)-CH_2-COOH$$

Acid malic chứa một nguyên tử carbon bất đối nên tồn tại dưới hai dạng đồng phân đối quang và một hỗn hợp racemic:



Acid D(+) malic



acid L(-) malic

Trong thiên nhiên, acid L(-) malic có trong quả chưa chín như nho, thanh trà và nhất là táo (tiếng Latinh: malum = táo).

Các acid malic hoạt quang có nhiệt độ nóng chảy là 100°C. Acid malic tổng hợp là hỗn hợp racemic (acid (±) malic), nhiệt độ nóng chảy 130°C.

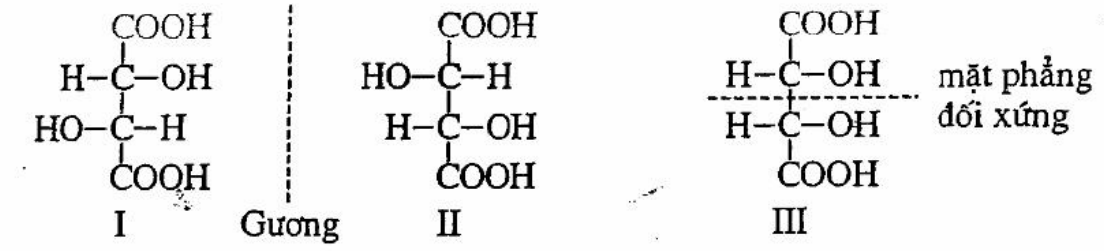
Acid malic, ngày nay được thay thế dần acid citric và acid tartric trong công nghệ sản xuất nước giải khát, nước hoa qủa...

15.1.5.4. Acid tartric (acid α,α'-dihydroxy succinic; 2,3-dihydroxy butandioic)

$$HOOC-\overset{*}{C}H(OH)-\overset{*}{C}H(OH)-COOH$$

Acid tartric có 2 carbon bất đối xứng mang các nhóm thế giống nhau, vì vậy không phải có $2^2 = 4$ đồng phân quang học mà chỉ có 3 đồng phân quang học.

Khi điều chế rượu nho bằng cách lên men dịch quả nho, Scheele lần đầu tiên đã tách được một trong những đồng phân của acid tartric từ một chất cắn lắng xuống đáy thùng. Chất cắn đó là kali tartrat acid KOOC-CH(OH)-CH(OH)-COOH. Từ chất này có thể thu được acid tartric bằng cách cho tác dụng với acid vô cơ. Ngoài nho ra, acid tartric cũng có trong nhiều quả khác.



Acid D(+) tartric	Acid L(-) tartric	Acid meso tartric
t_{nc} = 170°C	t_{nc} = 170°C	t_{nc} = 140°C
$[\alpha]_D$ = +12°	$[\alpha]_D$ = -12°	$[\alpha]_D$ = 0°

Chất I và II như vật và ảnh qua gương: đó là hai đồng phân đối quang: acid D(+) tartric và acid L(-) tartric.

Chất III: acid mesotartric có cấu tạo đối xứng, vì có mặt phẳng đối xứng đi qua giữa liên kết C_2–C_3, chất này không hoạt quang do bù trừ nội phân tử (trong cùng phân tử có hai nửa đối xứng nhau, có tác dụng ngược nhau đối với ánh sáng phân cực).

Hỗn hợp đồng lượng của các chất I và II đó là hỗn hợp racemic: acid (±) tartric.

Acid D(+) tartric có nhiều trong thiên nhiên.

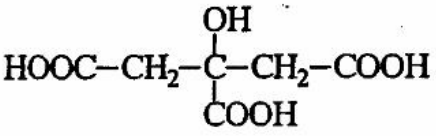
Acid L(-) tartric không gặp trong thiên nhiên, có thể điều chế bằng cách phân đôi acid (±) tartric.

Acid (±) tartric có rất ít trong rượu nho so với acid D(+) tartric; thường thu được bằng tổng hợp hóa học.

Acid mesotartric được điều chế bằng cách đun nóng ở 160° acid D(+) tartric với nước, vì ở điều kiện này xảy ra racemic hóa một nhóm CHOH trong phân tử.

Trong ngành Dược, acid tartric dùng để làm nước chanh tartric, siro acid tartric.

15.1.5.5. Acid citric (acid 2-hydroxypropan tricarboxylic)



Acid citric có trong các loại quả chanh, cam, quýt, bưởi, dâu, mận... Trong dịch quả chanh có khoảng 8% acid citric.

Acid citric khan có nhiệt độ nóng chảy 153°C.

Có thể tổng hợp acid citric từ glycerin qua một số giai đoạn. Acid citric được sản xuất trong công nghiệp bằng cách lên men các chất đường (glucose, saccharose, mật mía) nhờ vi nấm *Aspergillus niger*.

Acid citric được dùng làm đồ uống giải khát, làm chất giải độc khi bị ngộ độc kiềm.

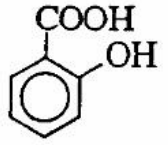
15.2. PHENOL ACID

Phenol acid có thể coi là dẫn xuất của acid thơm, trong đó nhóm hydroxyl liên kết trực tiếp với vòng benzen.

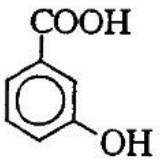
Nhiều hợp chất phenol acid có ý nghĩa trong Y - Dược học.

15.2.1. Acid monophenol

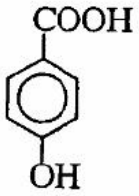
Acid monophenol đơn giản nhất là $HO-C_6H_4-COOH$, có 3 đồng phân tuỳ theo vị trí của nhóm –OH trên vòng benzen:



Acid o-hydroxy benzoic
(acid salicylic)



Acid m-hydroxy benzoic



Acid p-hydroxy benzoic

Quan trọng hơn cả là đồng phân ortho acid salicylic. Tên gọi acid salicylic xuất phát từ tiếng Latinh Salix - liễu. Trong vỏ cây liễu có chứa glucosid là salicin. Khi thuỷ phân salicin thu được một alcol-phenol là saligenin $HO-C_6H_4-CH_2OH$. Khi oxy hóa saligenin thì được acid salicylic.

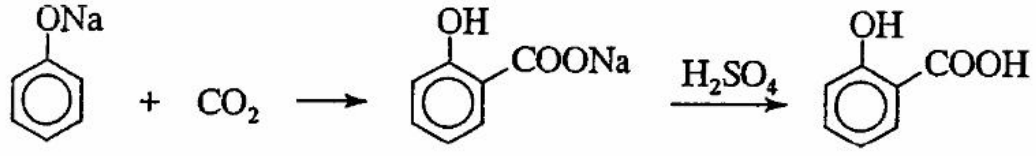
15.2.1.1. Trạng thái thiên nhiên

Acid salicylic tồn tại trong một số cây:

- Ở trạng thái tự do: trong cây dâu tây, cây viễn chí.
- Ở trạng thái ester, kết hợp dưới dạng heterosid trong cây Lão quan thảo (*Gaultheria procombus*), từ đó người ta chiết tinh dầu Wintergreen, thành phần chính là methyl salicylat.

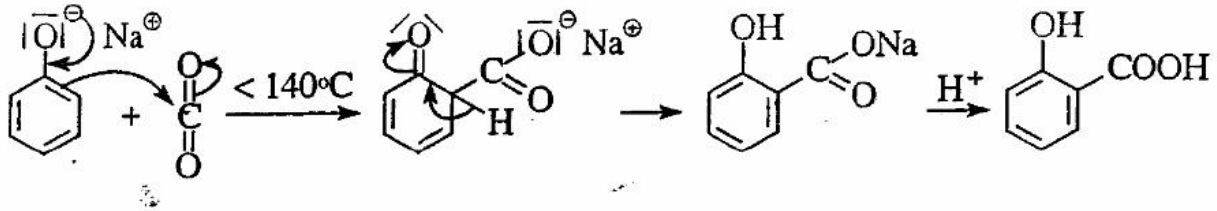
15.2.1.2. Phương pháp điều chế

Phương pháp Kolbe-Schmitt (1885), hiện nay vẫn thường được sử dụng: cho tác dụng CO_2 lên natri phenat ở nhiệt độ thường dưới áp suất 4-7 atm, sau đó đun và không vượt quá 140°C. Hiệu suất đạt 95-98%:



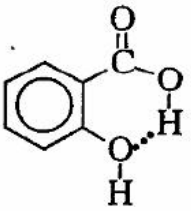
Phân lập acid salicylic bằng cách acid hóa môi trường, acid salicylic kết tủa và được tinh chế bằng cách thăng hoa.

Cơ chế phản ứng: phản ứng xảy ra là do tấn công ái điện tử của CO_2 vào ion phenat:



Chú ý: với kali phenat và nhiệt độ > 140°C thì phản ứng này chủ yếu tạo ra acid p-hydroxy benzoic.

15.2.1.3. Tính chất vật lý

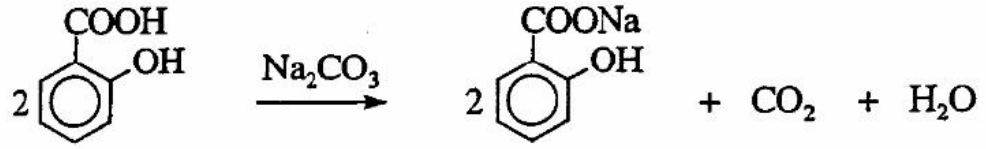


Tinh thể hình kim không màu, thăng hoa được, nhiệt độ nóng chảy 159°C. Rất ít tan trong nước, tan trong alcol, cloroform, ether. Cất kéo được với hơi nước (cấu trúc chelat nội):

15.2.1.4. Tính chất hóa học

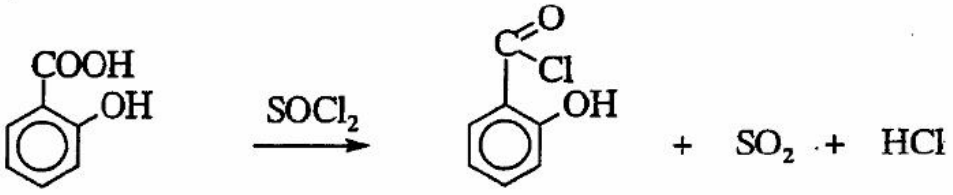
a. Tính chất của nhóm carboxyl:

- Tính acid: acid salicylic ($K_a = 105.10^{-5}$) mạnh hơn so với acid benzoic ($K_a = 6,3.10^{-5}$). Có thể tạo muối với base hoặc với carbonat.



Natri salicylat được dùng làm thuốc chống thấp khớp và giảm nhiệt.

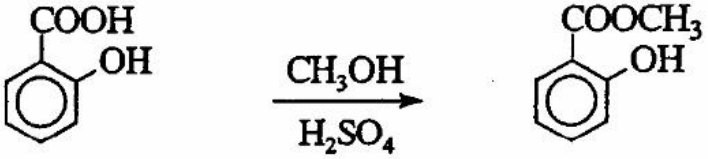
- Tạo clorid acid: cho tác dụng thionyl clorid ($SOCl_2$) với acid salicylic sẽ tạo clorid acid của acid salicylic:



- Tạo ester:

  + Tạo methyl salicylat:

Cho tác dụng acid salicylic với alcol methylic có dư, xúc tác H_2SO_4 sẽ tạo methyl salicylat:

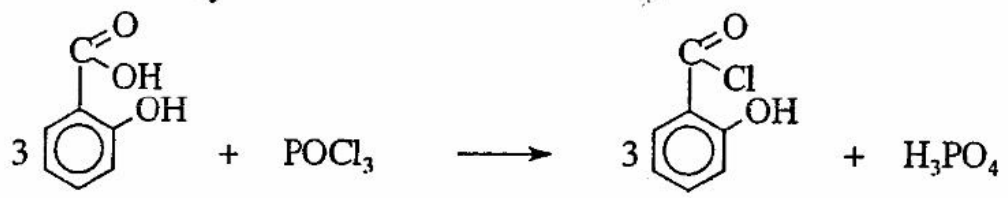


Methyl salicylat là chất lỏng, có mùi đặc trưng, nhiệt độ sôi 223°C, dùng xoa bóp ngoài da, chữa thấp khớp.

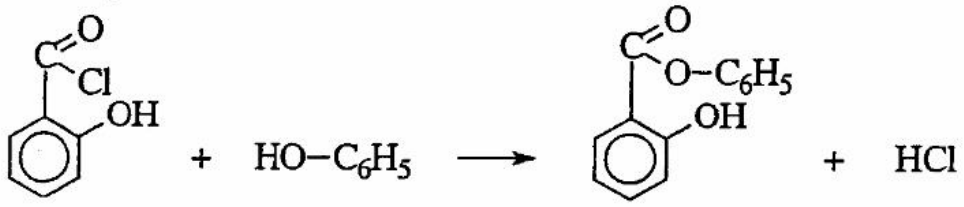
+ Tạo phenyl salicylat (salol):

Thường người ta điều chế phenyl salicylat bằng cách cho tác dụng $POCl_3$ lên hỗn hợp acid salicylic và phenol đun nóng. Phản ứng xảy ra qua 2 giai đoạn:

1) $POCl_3$ tác dụng với acid salicylic tạo ra clorid acid của acid salicylic:

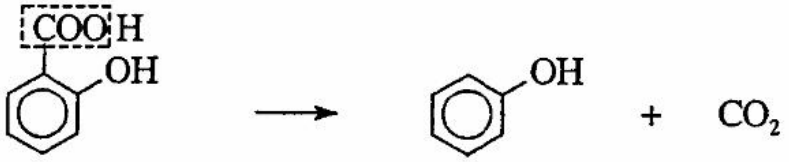


2) Clorid acid của acid salicylic tác dụng với phenol tạo ra salol:



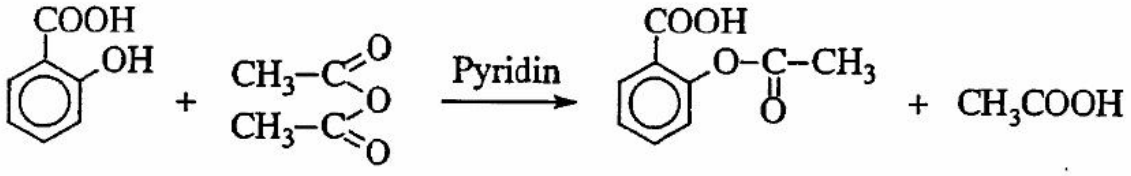
Salol là chất kết tinh, nhiệt độ nóng chảy 43°C, rất ít tan trong nước. Trong Y học, salol được dùng trong một số bệnh đường ruột.

– Decarboxyl hóa: acid salicylic dễ bị loại nhóm carboxyl hơn các acid thơm. Khi đun nóng nhanh thì bị thủy phân thành phenol và CO_2:



b. Tính chất của nhóm hydroxyl phenolic:

– Ester hóa: khi đun nóng acid salicylic với anhydrid acetic thì nhóm chức phenol bị ester hóa tạo thành acid acetyl salicylic (aspirin):



Aspirin là chất kết tinh, nhiệt độ nóng chảy 137°C. Aspirin được dùng trong Y học để làm thuốc hạ nhiệt, giảm đau...

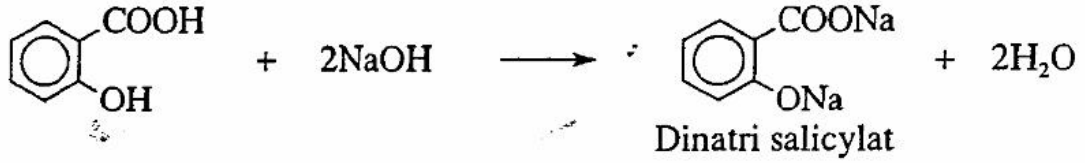
– Tác dụng với Fe(III) clorid:

$FeCl_3$ tác dụng với acid salicylic cho màu tím; khác với các phenol, phản ứng màu này xảy ra không những ở trong dung dịch nước mà còn ở trong dung dịch alcol.

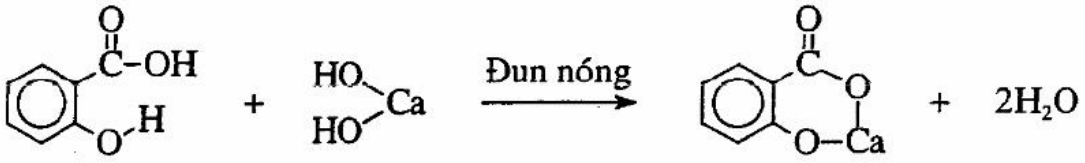
c. Tính chất của cả hai nhóm chức:

– Tạo các muối kép:

Tác dụng với hydroxyd kiềm hoặc kiềm thổ dùng dư:



Dinatri salicylat

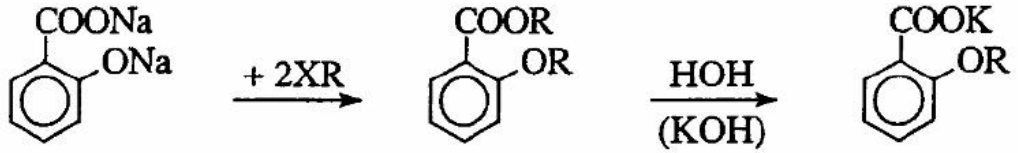


Calci salicylat

Khi đun nóng acid salicylic với nước vôi sẽ tạo tủa calci salicylat. Phản ứng này cho phép phân biệt acid salicylic với các đồng phân của nó. Acid m- và p-hydroxybenzoic không cho phản ứng này.

– Alkyl hóa:

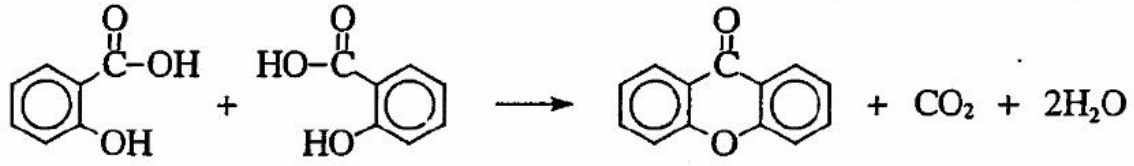
Dinatri salicylat có thể tác dụng với một tác nhân alkyl hóa, cho phép ester hóa nhóm carboxyl và ether hóa nhóm chức phenol (a). Khi xà phòng hóa bởi dung dịch KOH, chỉ còn lại nhóm ether (b):



(a) (b)

– Tạo xanthon:

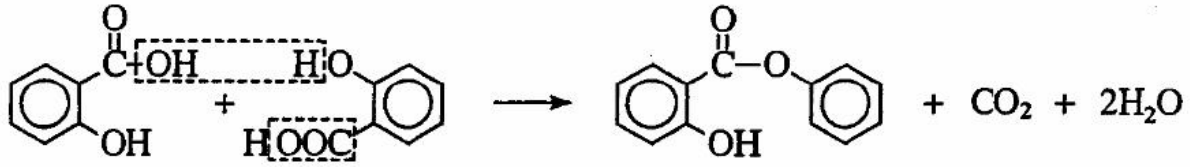
Khi đun nóng trong sự có mặt của tác nhân hút nước, hai phân tử acid salicylic ngưng tụ với nhau để tạo xanthon:



Xanthon

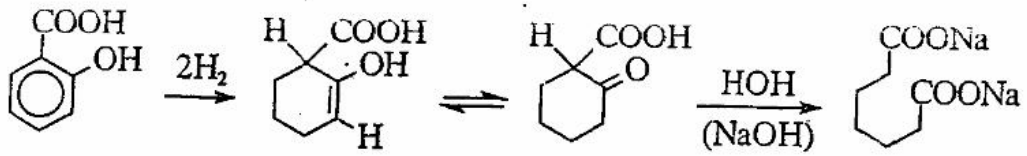
– Tạo phenyl salicylat (salol):

Đun nóng acid salicylic ở 200°C trong bình kín sẽ tạo phenyl salicylat:



d. Tính chất của nhân thơm:

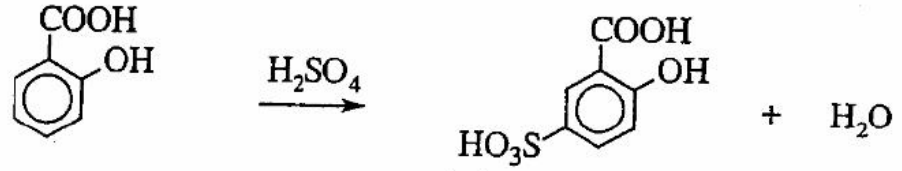
– Cộng hợp: hydro hóa với Na/ethanol, sẽ tạo acid β-ceton vòng, chất này bị thuỷ phân tạo acid pimelic (dưới dạng muối natri):



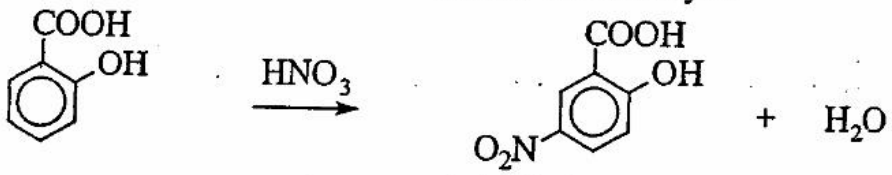
Acid pimelic
(muối natri)

– Thế ái điện tử (S_E):

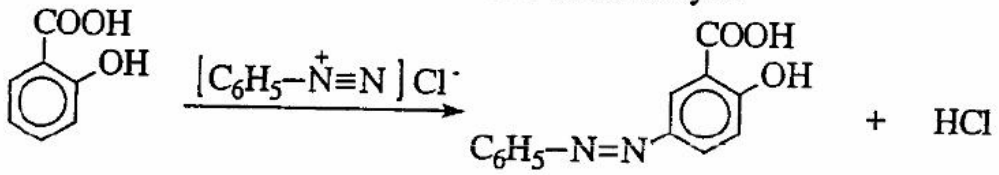
Nhóm –OH (nhóm định hướng ortho và para) và nhóm –COOH (nhóm định hướng meta) hướng sự thế ái điện tử vào các đỉnh 3 và 5. Vị trí 5 ít trở ngại, là vị trí dễ bị tấn công. Người ta có thể quan sát điều này ở các phản ứng sulfon hóa, nitro hóa và phản ứng ghép đôi với muối diazoni:



Acid 5-sulfosalicylic

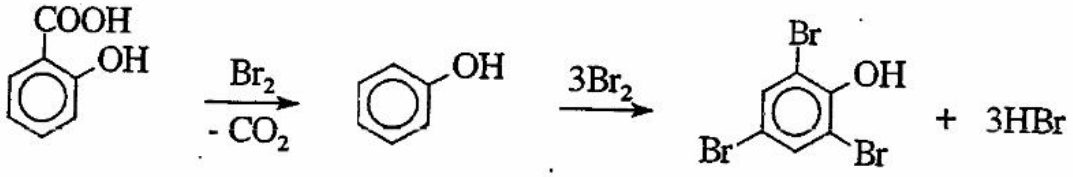


Acid 5-nitrosalicylic



Acid 5-azobenzen salicylic

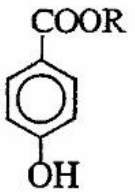
Các halogen tác dụng với acid salicylic cho cùng những sản phẩm như khi tác dụng với phenol. Phản ứng bắt đầu bởi decarboxyl hóa acid salicylic thành phenol:



15.2.1.5. Ứng dụng

Acid salicylic là chất trung gian trong tổng hợp hữu cơ để điều chế các dẫn xuất salicylic khác nhau. Acid salicylic có tác dụng sát khuẩn và diệt nấm ký sinh trên da.

Acid p-hydroxybenzoic và nhất là những ester của nó được dùng làm chất bảo quản:



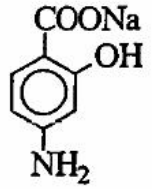
Alkyl p-hydroxy benzoat
(chất bảo quản)

R = CH_3: Metyl p-hydroxy benzoat (Nipagin)

R = C_3H_7: Propyl p-hydroxy benzoat (Nipasol)

Các chất này có tác dụng sát khuẩn, diệt nấm nên được dùng làm chất bảo quản một số loại thuốc và nước ngọt giải khát.

Dẫn xuất p-amino của acid salicylic (acid p-amino salicylic hay P.A.S) là thuốc kháng lao.

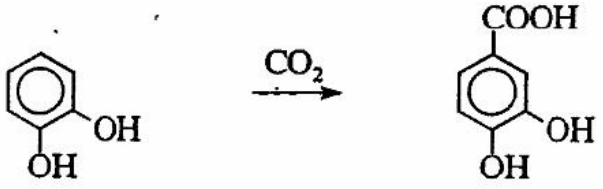


P.A.S sodic
(thuốc kháng lao)

15.2.2. Acid polyphenol

15.2.2.1. Acid protocatechic (acid 3,4-dihydroxy benzoic)

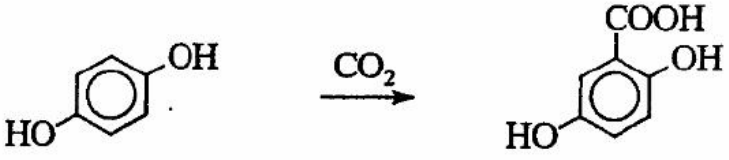
Trong thiên nhiên, acid này có trong cây hồi. Acid protocatechic được tổng hợp từ pyrocatechol theo phương pháp Kolbe-Schmitt, hoặc bằng cách đun nóng với dung dịch amoni carbonat ở 140°C trong nồi hấp:



Acid protocatechic

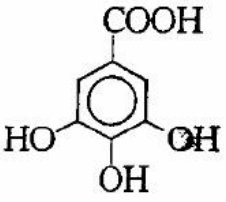
15.2.2.2. Acid gentisic (acid 2,5-dihydroxy benzoic)

Điều chế acid gentisic bằng cách đun nóng hydroquinon với $KHCO_3$ ở nồi hấp:

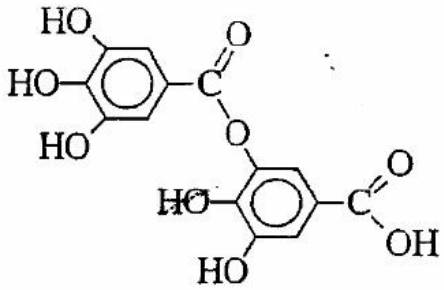


15.2.2.3. Acid galic (acid 3,4,5-trihydroxy benzoic)

Tồn tại ở trạng thái tự do ở chè, vỏ sồi, ngũ bội tử... Trong tanin, acid galic tồn tại ở dạng ester hóa giữa 2 phân tử acid galic được gọi acid metadigalic:



Acid galic



Acid metadigalic

Thường người ta điều chế acid galic bằng cách thủy phân tanin bằng men hoặc bằng acid loãng.

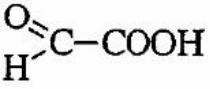
Acid galic là chất kết tinh, màu trắng, tan ít trong nước lạnh, tan nhiều trong nước nóng, alcol, ether. Khi đun nóng đến 210°C thì phân hủy thành CO_2 và pyrogalol.

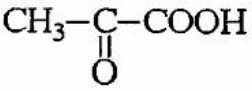
Là một polyphenol nên acid galic rất dễ bị oxy hóa. Trong môi trường kiềm, nó bị hóa nâu ngoài không khí. Acid galic khử hóa bạc từ dung dịch $AgNO_3$, do đó được sử dụng làm chất hiện hình trong kỹ thuật ảnh. Với $FeCl_3$, acid galic cho màu xanh-đen, được dùng để điều chế một số mực.

Một số ester của acid galic, như propyl galat có tác dụng chống oxy.

15.3. ALDEHYD ACID VÀ CETON ACID (OXO ACID)

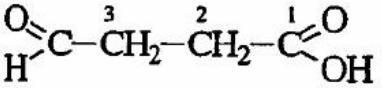
Aldehyd acid và ceton acid là những hợp chất mang nhóm chức carboxyl –COOH và nhóm aldehyd hoặc nhóm ceton.

Chất đơn giản nhất của aldehyd acid là acid glyoxalic: 

Chất đơn giản nhất của ceton acid là acid pyruvic: 

15.3.1. Danh pháp

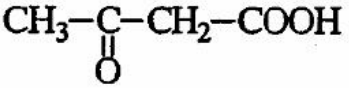
– *Aldehyd acid:* coi aldehyd acid như là dẫn chất của acid carboxylic, trong đó hydro của gốc R được thay bằng nhóm formyl :



Acid 3-formyl propanoic

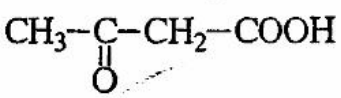
– *Ceton acid:*

+ Có thể đọc nhóm carbonyl ceton bằng cách dùng tiếp đầu ngữ ceto:



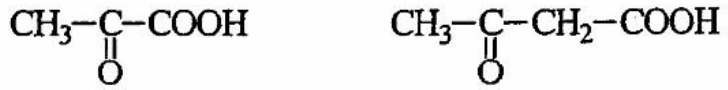
Acid 3-ceto butanoic
(acid β-ceto butyric)

+ Coi ceton acid như là dẫn chất của acid carboxylic, trong đó hydro của gốc R được thay bằng gốc acyl: R–C(=O)–



Acid acetyl acetic

– *Theo danh pháp quốc tế*, gọi tên của aldehyd acid và ceton acid theo tên của acid tương ứng và thêm tiếp đầu ngữ oxo và vị trí của nhóm carbonyl:



Acid 2-oxo propanoic Acid 3-oxo butanoic

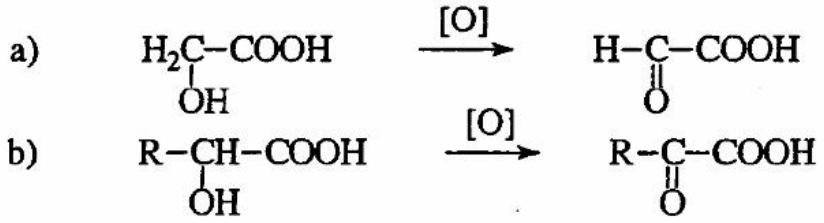
15.3.2. Phương pháp điều chế

Một số aldehyd acid và ceton acid có trong thiên nhiên. Acid glyoxalic có trong quả xanh; acid pyruvic là sản phẩm trung gian trong quá trình chuyển hóa glucid và lipid trong cơ thể động vật.

Có thể tổng hợp aldehyd acid và ceton acid bằng các phương pháp sau:

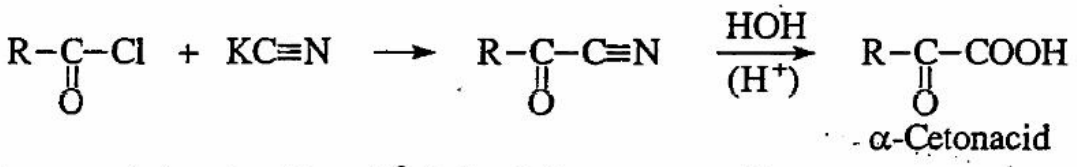
15.3.2.1. Oxy hóa hydroxy acid

Tuỳ theo sự có mặt của nhóm chức alcol bậc nhất hay bậc nhì có trong phân tử hydroxy acid, ta sẽ được aldehyd acid (a) hoặc ceton acid (b):



15.3.2.2. Từ clorid acid qua nitril

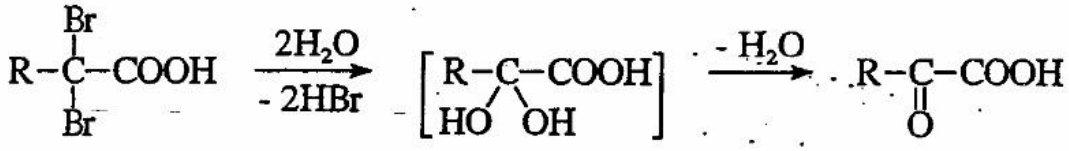
Chuyển clorid acid thành nitril, rồi thủy phân nitril:



α-Cetonacid

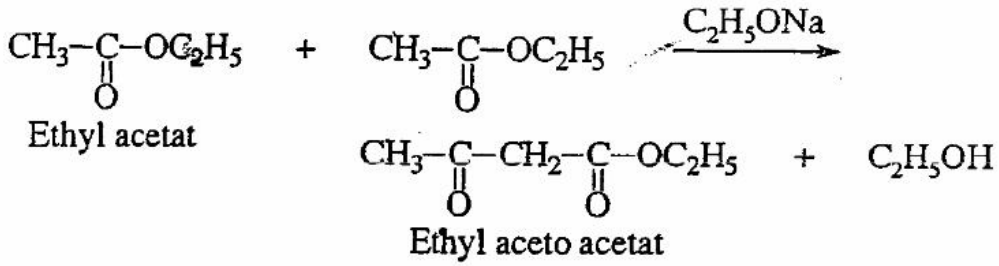
Phương pháp này dùng để điều chế α-ceton acid.

15.3.2.3. Từ dẫn chất gem-dihalogen của acid

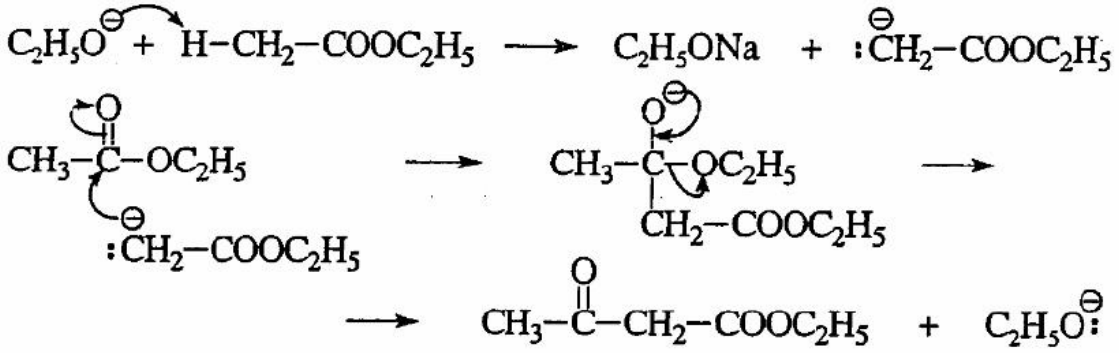


15.3.2.4. Điều chế β-ceton acid

Cho tác dụng hai phân tử ester trong sự có mặt của natri ethylat (phản ứng ngưng tụ Claisen (1887)):



Natri ethylat bứt một proton ở carbon α của nhóm chức ester và carbanion được hình thành. Carbanion thực hiện thế ái nhân (S_N) trên phân tử ester thứ hai:



15.3.3. Tính chất

a) Aldehyd acid và ceton acid do trong phân tử có nhóm carboxyl và nhóm aldehyd hoặc nhóm ceton, nên có các tính chất của acid và các tính chất của aldehyd hoặc ceton (Ví dụ, nhóm acid cho phản ứng tạo muối, tạo ester; nhóm carbonyl cho phản ứng cộng hợp acid hydrocyanic tạo cyanhydrin, cộng hợp với natri bisulfit tạo hợp chất bisulfitic, phản ứng ngưng tụ tạo oxim, hydrazon...).

b) Do nhóm carbonyl >C=O là nhóm hút điện tử mạnh (hiệu ứng -I) nên các aldehyd acid và ceton acid có tính acid mạnh hơn acid carboxylic tương ứng.

c) Do ảnh hưởng tương hỗ của 2 nhóm chức trong phân tử, nên các α-ceton acid và β-ceton acid dễ dàng loại nhóm carboxyl.

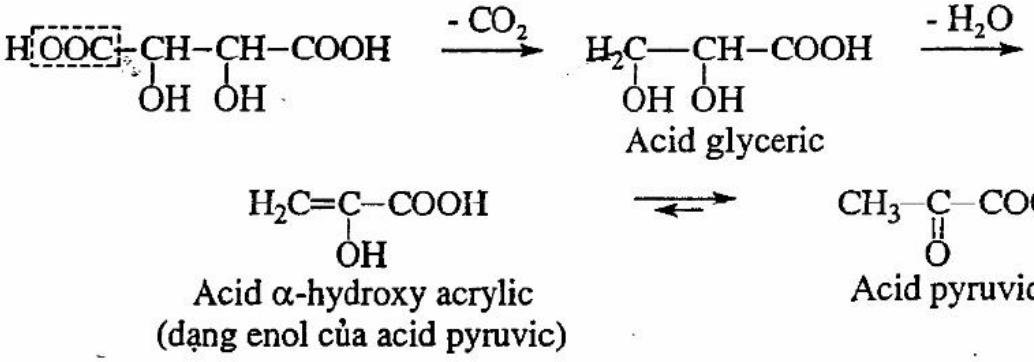
Ví dụ: acid pyruvic khi đun nóng trong môi trường acid sulfuric loãng sẽ bị loại nhóm carboxyl để thành aldehyd acetic, còn acid aceto acetic rất không bền ngay cả ở nhiệt độ thường dễ loại nhóm carboxyl để tạo thành aceton.

15.3.4. Chất điển hình

**** Acid pyruvic***

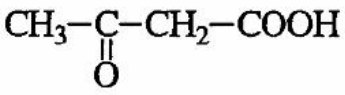
Acid pyruvic là ceton acid đơn giản nhất: $CH_3–C(=O)–COOH$

Lần đầu tiên người ta điều chế được acid pyruvic bằng cách đun nóng acid tartric, từ đó sinh ra tên gọi của acid này (pyros: nóng, ngọn lửa). Phản ứng tiến hành có thể qua các giai đoạn:



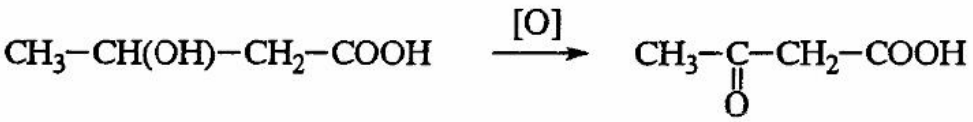
Acid pyruvic là chất lỏng sánh, không màu, sôi ở 165°C, hoà tan trong nước với bất kỳ tỷ lệ nào. Là sản phẩm trung gian trong quá trình chuyển hóa glucid và protid trong cơ thể động vật.

* ***Acid aceto acetic*** (acid acetyl acetic, acid β-cetobutyric)

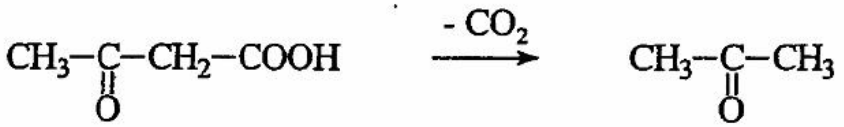


Acid aceto acetic là β-ceton acid đơn giản nhất, chất không bền.

Acid aceto acetic là sản phẩm trung gian trong quá trình chuyển hóa lipid trong cơ thể do sự oxy hóa không hoàn toàn của acid β-hydroxy butyric:

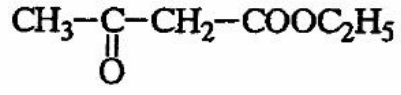


Acid aceto acetic dễ bị loại nhóm carboxyl để tạo thành aceton:



Do rối loạn trong quá trình chuyển hóa glucid và lipid, acid aceto acetic không được chuyển hóa hoàn toàn, thừa ứ trong cơ thể và thải ra ngoài theo nước tiểu. Vì vậy, người ta tìm thấy acid aceto caetic trong nước tiểu của người bị bệnh đái tháo đường.

Ester ethylic của acid aceto acetic (ethyl aceto acetat):

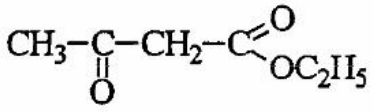


là chất lỏng không màu, sôi ở nhiệt độ 181°C (kèm theo phân hủy một phần). Ester này có ý nghĩa về mặt lý thuyết và nhiều ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ (để điều chế các methyl ceton, các hợp chất dị vòng...).

15.3.5. Cấu tạo hóa học của ester ethylic của acid aceto acetic

Ester ethylic của acid aceto acetic có ý nghĩa quan trọng trong nghiên cứu hiện tượng hỗ biến ceton $\rightleftharpoons$ enol.

Ester aceto acetic cho một số phản ứng không thể giải thích được bằng công thức



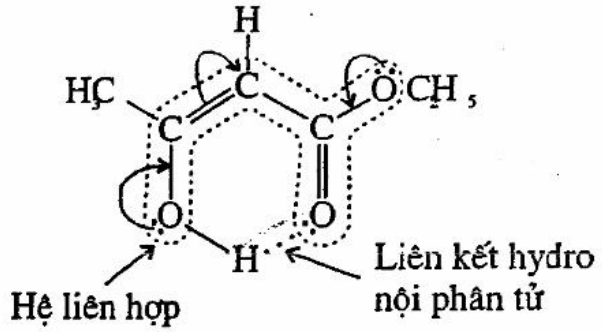
Thí dụ: chất này tác dụng được với natri kim loại (như là có nhóm hydroxyl trong phân tử); cộng hợp được với brom (như là có liên kết đôi C=C); tác dụng với dung dịch $FeCl_3$ cho màu tím đặc trưng của những chất có nhóm $-\underset{OH}{C}=C<$. Sở dĩ có các phản ứng trên là vì ester aceto acetic tồn tại dưới hai dạng ceton và enol.

Nguyên tử hydro của nhóm methylen $-CH_2-$ trong phân tử ester aceto acetic ở giữa hai nhóm carbonyl nên có độ linh động cao. Do hai nhóm carbonyl hút điện tử (hiệu ứng - I) nên hydro của nhóm $-CH_2-$ linh động có thể tách ra từ carbon và cộng hợp vào nhóm carbonyl ceton, tạo ra nhóm $-\underset{OH}{C}=C<$ gọi là nhóm enol:

Dạng ceton (92,5%) $\rightleftharpoons$ Dạng enol (7,5%)

Sự tạo ra dạng enol là thuận nghịch. Khả năng tự đồng phân hóa thuận nghịch đó được gọi là hiện tượng hỗ biến ceton - enol. Ở nhiệt độ phòng, ester aceto acetic dạng ceton chiếm 92,5% và dạng enol chiếm 7,5%. Những dạng này có tính chất khác nhau và có thể phân lập, nhưng sau khi đã được phân lập thì mỗi dạng sẽ nhanh chóng chuyển sang dạng kia cho đến khi cân bằng giữa hai dạng được thiết lập. L. Knorr (1911) làm lạnh ethyl aceto acetat trong dung dịch ether-hexan đến -78°C, dạng ceton kết tinh được tách ra (dạng này có nhiệt độ nóng chảy -39°C). Nhưng khi dạng ceton kết tinh này bị chuyển thành dạng lỏng thì một phần chuyển thành dạng enol, cân bằng được thiết lập khi dạng enol đạt 7,5%.

Dạng enol của ester aceto acetic được bền hóa là nhờ tạo thành hệ liên hợp và liên kết hydro nội phân tử:



Dạng enol của ester aceto acetic

Hỗ biến ceton - enol thường xảy ra ở những phân tử có hai nhóm carbonyl ở vị trí β đối với nhau: —C(=O)—CH_2—C(=O)—

Hàm lượng của mỗi dạng hỗ biến (dạng ceton và enol) phụ thuộc vào bản chất hóa học của chúng, vào nhiệt độ, dung môi... Chuyển hóa tương hỗ giữa dạng ceton và enol rất nhạy với xúc tác base và ở mức độ nhỏ hơn bởi xúc tác acid.

Chương 16

DẪN CHẤT CỦA ACID CARBONIC

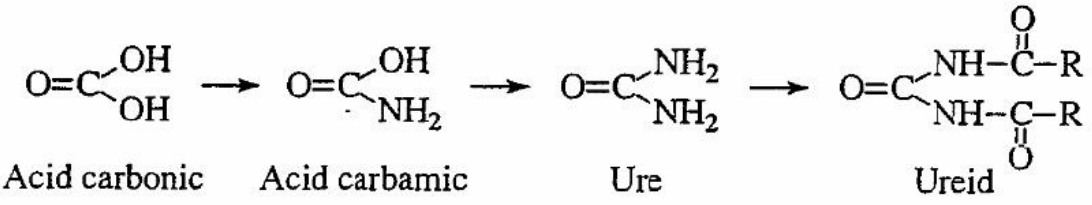
MỤC TIÊU

1. *Trình bày được cấu tạo và gọi được tên các dẫn chất không chứa nitơ của acid carbonic.*
2. *Trình bày được cấu tạo và gọi được tên các dẫn chất chứa nitơ của acid carbonic.*

Bản thân acid carbonic không có tác dụng sinh học nhưng nhiều dẫn chất của nó lại được sử dụng để điều trị một số bệnh và được dùng làm nguyên liệu trung gian trong tổng hợp hữu cơ. Các dẫn chất của acid carbonic được chia làm hai loại:

- Dẫn chất không chứa nitơ.
- Dẫn chất chứa nitơ.

Một số hợp chất hữu cơ sau đây được coi như là dẫn chất của acid carbonic.

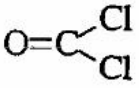


Acid carbonic — Acid carbamic — Ure — Ureid

Trong giáo trình này, chúng ta xét một số dẫn chất của acid carbonic được sử dụng nhiều trong tổng hợp hữu cơ.

16.1. DẪN CHẤT KHÔNG CHỨA NITƠ CỦA ACID CARBONIC

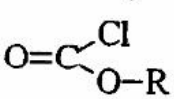
16.1.1. Phosgen (carbonic diclorid, carbonyl clorid, cloroformyl clorid)



Phosgen không phải là một hợp chất hữu cơ, nhưng nó được dùng làm nguyên liệu đầu để điều chế một số hợp chất hữu cơ.

16.1.2. Ester của acid carbonic

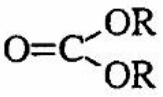
16.1.2.1. Cloroformiat



Là ester của acid cloroformic. Được điều chế bằng cách cho alcol tác dụng với phosgen.

Ethyl cloroformiat

16.1.2.2. Diester carbonic (dialkyl carbonat)

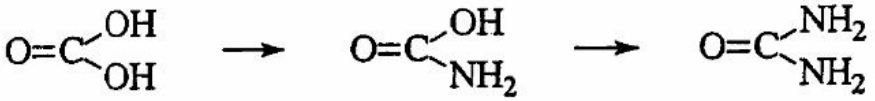


Thường điều chế bằng cách cho alcol dư tác dụng với phosgen:

16.2. DẪN CHẤT CHỨA NITƠ CỦA ACID CARBONIC

Khi thay thế một trong hai nhóm –OH của acid carbonic bằng nhóm $-NH_2$ được acid carbamic.

Nếu thay thế 2 nhóm –OH bằng 2 nhóm $-NH_2$ thu được ure:



Acid carbonic — Acid carbamic — Ure

6.2.1. Ester của acid carbamic

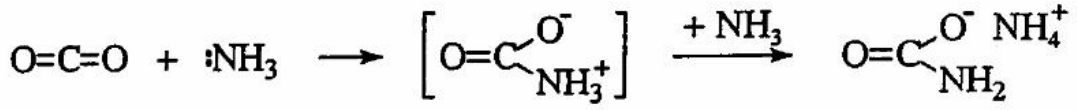
Acid carbamic không tồn tại ở dạng tự do mà thường gặp ở dạng muối của acid hoặc dạng ester.

Amoni carbamat — Ester của acid carbamic

Ester của acid carbamic có tên chung là urethan.

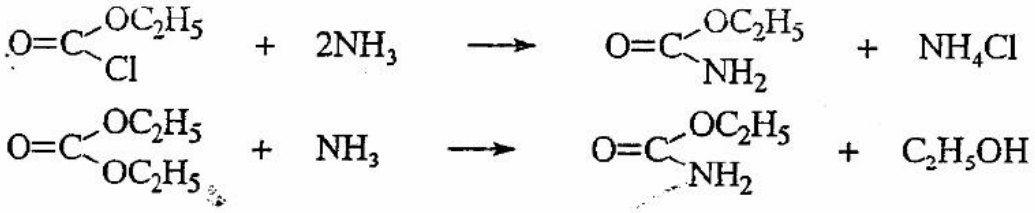
**** Điều chế amonicarbamat:***

Người ta cho carbondioxyd phản ứng trực tiếp với amoniac hoặc cho tác dụng 2 khí đó trong dung môi trơ tính như alcol hay ether dầu hỏa.



**** Điều chế urethan:***

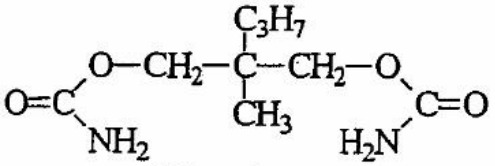
+ Tác dụng của amoniac với cloroformiat hay alkyl carbonat.



+ Ngưng tụ alcol với isocyanat.

Các ester của acid carbamic là dạng kết tinh bền vững. Một số urethan được dùng làm thuốc giảm đau và thuốc ngủ. Ví dụ:

- Ethyl carbamat (còn gọi là urethan) làm thuốc an thần, gây ngủ nhẹ. Chất này còn có tác dụng ngăn cản sự phát triển các mầm thực vật và khối u ác tính của động vật (tuy vậy tác dụng này yếu).
- Meprobamat được dùng làm thuốc an thần khá phổ biến.

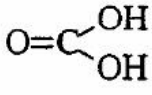


Meprobamat

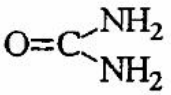
(2-methyl 2-n-propyl 1,3-propandiol dicarbamat)

16.2.2. Ure

Khi thay thế 2 nhóm –OH của acid carbonic bằng hai nhóm $-NH_2$ thu được ure. Người ta coi ure như amid hoàn toàn của acid carbonic, do đó còn được gọi là carbamid.



Acid carbonic



Ure

Ure là chất thải trừ trong quá trình chuyển hóa chất đạm của cơ thể động vật. Hàng ngày, cơ thể người lớn thải qua nước tiểu khoảng 28 - 30g ure. Trong máu người có 0,25 - 0,30% ure.

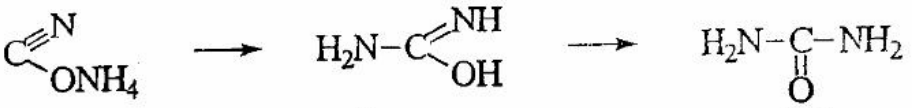
16.2.2.1. Phương pháp điều chế

- Từ nguyên liệu thiên nhiên:

Ure có nhiều trong nước tiểu. Muốn phân riêng ure, người ta cô cạn nước tiểu, sau đó cho tác dụng với acid nitric đậm đặc sẽ thu được kết tủa nitrat ure khó tan.

- Phản ứng tổng hợp ure trong phòng thí nghiệm:

Lần đầu tiên, Wohler đã tổng hợp được ure bằng cách đun nóng amonicyanat trong dung dịch nước ở 100°C.



Iso ure Ure

- Trong công nghiệp, hiện nay người ta sản xuất ure bằng cách đốt nóng carbon dioxyd với amoniac ở 130° với áp suất 50atm tạo ra amonicarbamat, chất này loại nước và tạo thành ure:

$$CO_2 + 2NH_3 \longrightarrow H_2N-COONH_4 \longrightarrow H_2N-CO-NH_2 + H_2O$$

Bằng phương pháp này, người ta điều chế ure làm nguyên liệu tổng hợp thuốc, chất dẻo và phân bón.

16.2.2.2. Cấu tạo

Dùng phương pháp đo chính xác các khoảng cách nguyên tử trong phân tử ure bằng phương pháp tia X, thu được kết quả như sau:

C–O : 1,262 Å

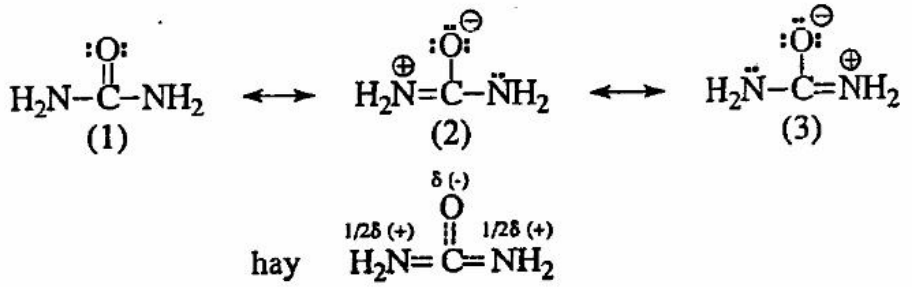
C–N : 1,335 Å

Để so sánh khoảng cách liên kết này với các hợp chất khác, chúng ta xem xét độ dài của liên kết C–O và C–N trong các trường hợp sau:

Trong các phân tử không liên hợp, khoảng cách C–O: 1,43 Å và C=O: 1,21 Å. Còn C–N: 1,47 Å và C=N: 1,27 Å.

Như vậy, khoảng cách C–O trong ure dài hơn trong ceton, còn khoảng cách C–N thì ngắn hơn trong amin.

Người ta còn thấy phân tử ure nằm trên mặt phẳng và đối xứng, góc tạo thành khoảng 120° (NCO là 121° và NCN là 118°), bằng phương pháp tia X người ta không xác định được các nguyên tử hydro mà phải dùng phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân và phương pháp nhiễu xạ các nơtron. Bằng phương pháp đó, người ta thấy các nguyên tử hydro nằm trên cùng mặt phẳng với 2 nguyên tử khác trong phân tử. Người ta kết luận rằng trong phân tử ure có sự liên hợp như trong amid của acid carboxylic nhưng liên hợp mạnh hơn giữa các điện tử π của nối đôi C=O với điện tử độc thân của các nguyên tử nitơ. Sự phân bố electron có thể biểu diễn bằng công thức giới hạn sau đây:



Các điện tử được phân bố chủ yếu theo cấu trúc 2 và 3 vì momen lưỡng cực của ure lớn (μ = 4,56D).

16.2.2.3. Tính chất

Ure là chất kết tinh không màu, độ chảy 132°C, dễ tan trong nước, khó tan trong alcol, không tan trong ether và hydrocarbon.

Ure tham gia một số phản ứng sau:

– *Tính base:*

Cũng như các amid, ure là một base yếu, tuy vậy nó vẫn có khả năng tạo muối với một số acid như: khi tác dụng với acid nitric và acid oxalic thu được ure nitrat và ure oxalat ít tan trong nước.

$$CO(NH_2)_2.HNO_3 \quad \text{và} \quad [CO(NH_2)_2].C_2H_2O_4$$

– *Phản ứng thủy phân:*

Là một amid, ure dễ dàng bị thuỷ phân khi đun nóng với dung dịch acid hoặc kiềm.

$$H_2N-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH_2 \quad + \quad H_2O \quad \longrightarrow \quad CO_2 \quad + \quad 2NH_3$$

Đây là nguyên tắc để định lượng ure trong máu (định lượng NH_3 bằng phương pháp so màu với thuốc thử Nessler).

Men urease có thể hydrat hóa ure đến amonicarbonat:

$$O=C\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} \xrightarrow{+H_2O} O=C\begin{matrix}NH_2\\ONH_4\end{matrix} \xrightarrow{+H_2O} O=C\begin{matrix}ONH_4\\ONH_4\end{matrix}$$

Carbamat — Amoni carbonat

– *Phản ứng deamin hóa tạo biure:*

Khi đun nóng ure từ từ đến 150-160°C, hai phân tử ure sẽ loại đi một phân tử amoniac tạo biure.

$$O=C\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} \quad O=C\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} \xrightarrow{-NH_3} O=C\begin{matrix}NH_2\\NH\end{matrix} \quad O=C\begin{matrix}\\NH_2\end{matrix}$$

Biure

Biure là chất rắn, có độ nóng chảy 193°C.

– *Phản ứng oxy hóa:*

Nếu dùng hypobromid, kiềm theo phương pháp điều chế amin của Hoffmann, thu được hydrazin, chất này oxy hóa tiếp tạo ra nitơ và nước.

$$O=C\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + NaOBr + 2NaOH \longrightarrow Na_2CO_3 + H_2O + NaBr + H_2N-NH_2$$

Hydrazin

$$H_2N-NH_2 + 2NaOBr \longrightarrow N_2\uparrow + 2H_2O + 2NaBr$$

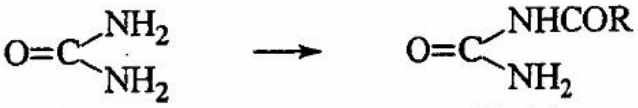
Phản ứng này dùng để định lượng ure bằng cách đo thể tích khí nitơ tạo thành.

– *Tạo phức:*

Ure có khả năng tạo phức với nhiều loại hợp chất mạch hở (n-alkan, acid trong chất béo). Các phân tử ure thường kết thành tinh thể theo hệ thống hình tứ diện liên hợp bằng liên kết hydro. Khi tạo phức trong mạng, tinh thể đó biến dạng thành hình lục lăng đối xứng với các phân tử ure dọc theo đỉnh hình lăng trụ 6 cạnh giống như tổ ong. Các loại phức này được sử dụng để phân riêng hydrocarbon, alcol, acid... có mạch thẳng và dài.

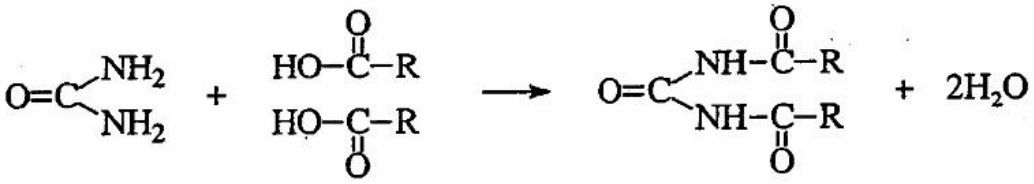
16.2.3. Ureid

Ureid là dẫn chất của ure thu được do thay thế một nguyên tử hydro của nhóm NH_2 bằng gốc acid.

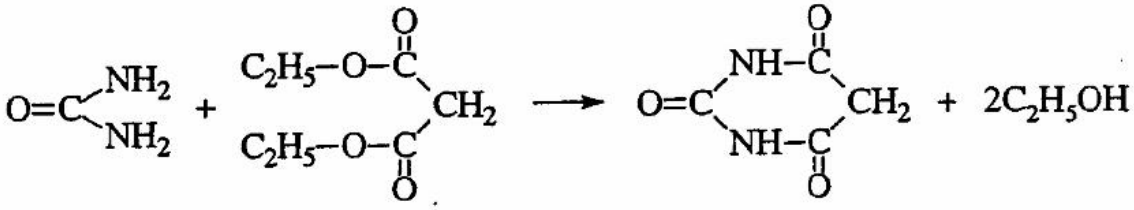


Ure Ureid

Người ta coi ureid là sản phẩm acyl hóa của ure.

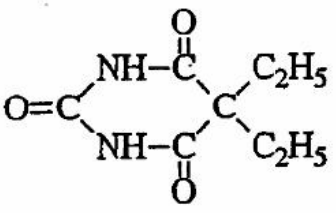


Khi ngưng tụ ure với ester của acid malonic thu được malonyl ure (acid barbituric):

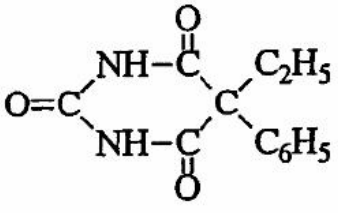


Acid barbituric

Acid barbituric là chất kết tinh, ít tan trong nước, tác dụng như một acid mạnh; nhiều dẫn chất alkyl hóa ở nhóm $-CH_2$ được dùng làm thuốc ngủ.



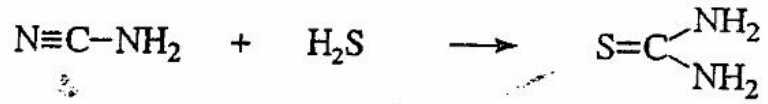
Acid 5,5-diethyl barbituric (Veronal)



Acid 5-ethyl-5-phenyl barbituric (Luminal)

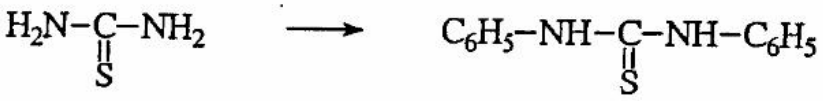
16.2.4. Thioure

Thioure thường được điều chế bằng cách cho H_2S tác dụng với cyanamid.



Về hóa học, thioure rất giống ure.

Về dược lý, thioure có tác dụng rất yếu đối với vi khuẩn lao nhưng khi thế gốc phenyl vào nguyên tử hydro ở nhóm NH_2 thu được diphenyl thioure (còn gọi là thiocarbanilid). Nhiều dẫn chất của hợp chất này có tác dụng kháng vi khuẩn lao rõ rệt.



Các dẫn chất của diphenyl thioure hiện được sử dụng trong điều trị lao, hủi. Ngoài ra nó còn có tác dụng kháng khuẩn, trị nấm...

Thioure còn làm nguyên liệu điều chế thuốc sulfathiazol, thiobarbituric và chất dẻo. Thioure cũng có khả năng tạo phức với các phân tử nhỏ có nhánh hay đóng vòng (như turmeron trong tinh dầu nghệ, ascaridol trong tinh dầu giun...). Vì vậy, người ta có thể sử dụng thioure để phân lập các hợp chất trên hoặc kiểm nghiệm chúng.

Chương 17

AMIN

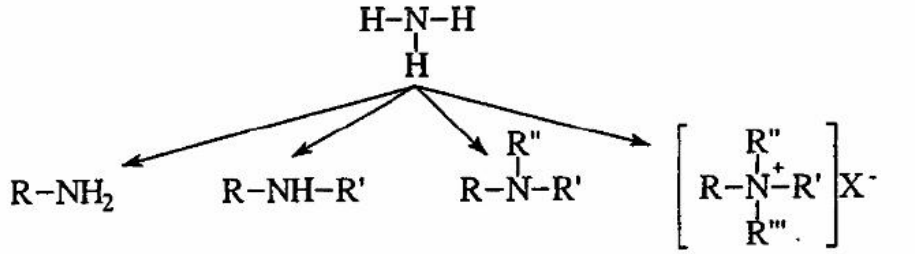
MỤC TIÊU

1. *Trình bày được định nghĩa, cấu tạo, phân loại, danh pháp của amin đơn chức.*
2. *Trình bày được các phương pháp điều chế chính của amin đơn chức.*
3. *Trình bày được các hóa tính chính của amin đơn chức.*
4. *Trình bày được cấu tạo, danh pháp và các phản ứng đặc trưng của diamin, amino alcol và amino phenol.*

17.1. AMIN ĐƠN CHỨC

17.1.1. Định nghĩa, cấu tạo, phân loại

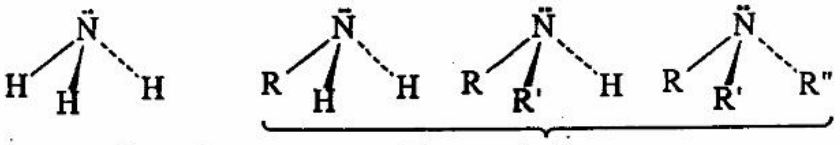
Amin là dẫn chất của amoniac khi thay thế các nguyên tử hydro của amoniac bằng các gốc hydrocarbon. Tùy theo số gốc hydrocarbon thay thế nguyên tử hydro trong phân tử amoniac mà có các bậc amin khác nhau như amin bậc 1, bậc 2, bậc 3 và muối amoni bậc 4.



Amin bậc 1 Amin bậc 2 Amin bậc 3 Muối amoni bậc 4

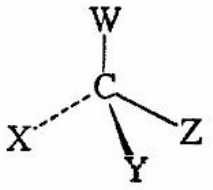
Các gốc hydrocarbon có thể là alkyl, aryl, dị vòng.

Cấu trúc không gian của amin tương tự amoniac. Trong phân tử amoniac, nguyên tử nitơ ở trạng thái gần như lai hoá sp^3 và tạo thành 3 liên kết σ (sp^3-s) giữa 3 orbital sp^3 của nitơ với orbital s của 3 nguyên tử hydro. Cặp electron không liên kết nằm trên orbital sp^3 thứ tư:

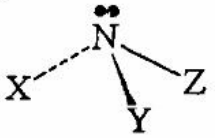


Amoniac Amin

Amin có cấu trúc hình tháp, vì vậy các amin bậc 2, bậc 3 và muối amoni bậc 4 với các gốc hydrocarbon khác nhau có tính không trùng vật - ảnh (chirality) tương tự như của alkan, có thể tồn tại hai dạng đối quang:

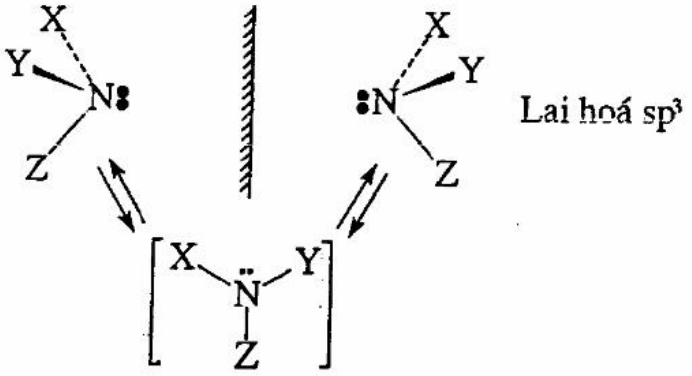


1 alkan chiral



1 amin chiral

Tuy nhiên, các đối quang của amin không thể phân riêng được vì 2 đối quang của chúng dễ dàng chuyển hóa cho nhau. Ở trạng thái chuyển tiếp, nguyên tử nitơ của amin có trạng thái lai hoá sp^2:



Lai hoá sp^2

Trên nguyên tử nitơ của amin còn cặp electron không liên kết có vai trò quan trọng trong các tính chất hoá học của amin như tính base, tính ái nhân.

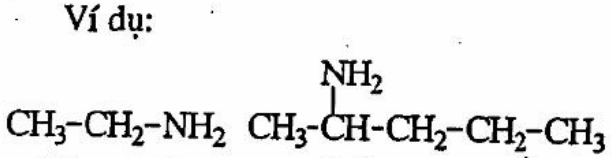
17.1.2. Danh pháp, đồng phân

17.1.2.1. Danh pháp

a. Danh pháp IUPAC

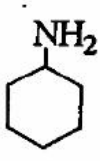
- Các monoamin bậc nhất có thể được gọi tên theo hai cách chính sau đây:
  + Nêu tên của hydrocarbon tương ứng rồi thêm tiếp vĩ ngữ "amin".
  + Nêu tên của gốc hydrocarbon tương ứng rồi thêm tiếp vĩ ngữ "amin".

Ví dụ:

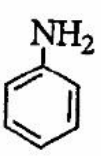


Ethanamin (Ethylamin)

2-Pentanamin (1-Methyl butylamin)



Cyclohexanamin (Cyclohexylamin)



Benzenamin (Phenylamin)

- Các amin bậc 2 và bậc 3 đối xứng (R_2NH và R_3N) được gọi tên bằng cách thêm tiếp đầu ngữ di, tri vào trước tên gốc hydrocarbon rồi đến từ "amin".

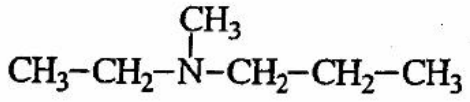
Ví dụ:

$(C_6H_5)_2NH$ — Diphenylamin

$(C_2H_5)_3N$ — Triethylamin

- Các amin bậc 2 và bậc 3 không đối xứng (RR'NH, $R_2R'N$ và RR'R"N) được gọi tên theo 2 cách chính sau đây:
  + Gọi tên như dẫn chất thế ở N của amin bậc 1 (lấy theo mạch dài nhất).
  + Nêu tên của các nhóm thế R, R', R" (theo thứ tự A, B, C) rồi đến từ "amin".

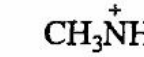
Ví dụ:



N-ethyl-N-methyl-1-propanamin
(Ethylmethylpropylamin)

- Nguyên tử N mang 4 nhóm thế thì tích điện dương và được gọi là ion amoni.

Ví dụ:

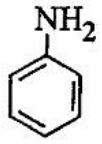


Methylamoni clorid

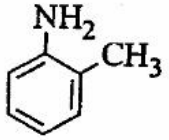
b. Danh pháp thông thường

- Các amin thơm (arylamin) có thể gọi tên như arenamin.

Hai amin thơm đơn giản nhất được gọi là alinin và toluidin. Đó là các tên thông thường được IUPAC lưu dùng.



Anilin
(Phenylamin)



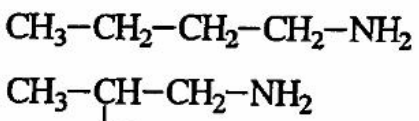
o-Toluidin
(o-Tolylamin)

17.1.2.2. Đồng phân

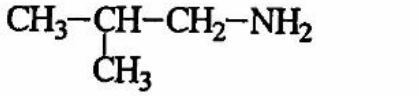
Các hợp chất amin có đồng phân cấu tạo do cấu tạo mạch carbon và do vị trí nhóm amin trong mạch.

Ví dụ: $C_4H_{11}N$ có các đồng phân sau:

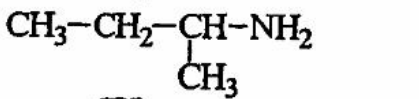
- Các đồng phân amin bậc 1:



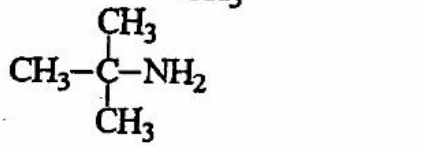
1-Butanamin



2-Methyl-1-propanamin



1-Methyl-1-propanamin



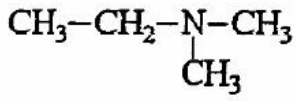
1,1-Dimethyl-ethanamin

- Các đồng phân amin bậc 2:

$CH_3-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ N-Methyl-1-propanamin

$CH_3-CH_2-NH-CH_2-CH_3$ N-Ethyl-ethanamin

- Các đồng phân amin bậc 3:



N,N-dimethyl-ethanamin

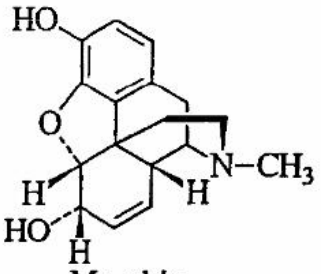
17.1.3. Phương pháp điều chế

17.1.3.1. Nguồn gốc thiên nhiên

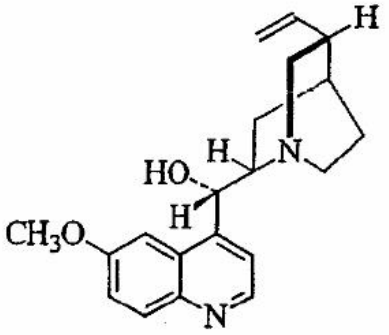
Trong thiên nhiên, amin được phân bố rộng rãi trong động vật, thực vật. Ví dụ: trimethylamin [$(CH_3)_3N$] ở dạng liên hợp có trong các mô động vật chuyển thành dạng tự do khi protid bị thối rữa, nó tạo nên mùi đặc trưng của nhiều loài cá.

Alcaloid là hợp chất amin có trong thực vật. Từ nhựa quả thuốc phiện (*Papaver somniferum*) người ta tách được morphin là hợp chất có chứa nhóm amin bậc 3 có tác dụng giảm đau được dùng trong ngành Dược nhưng nó có tác dụng phụ là gây nghiện.

Quinin là một alcaloid lần đầu tiên tách được từ vỏ cây canhkina (*Cinchona sp. Rubiaceae*) mọc ở nam Mỹ được dùng làm thuốc chữa sốt rét cũng có nhóm amin bậc 3.

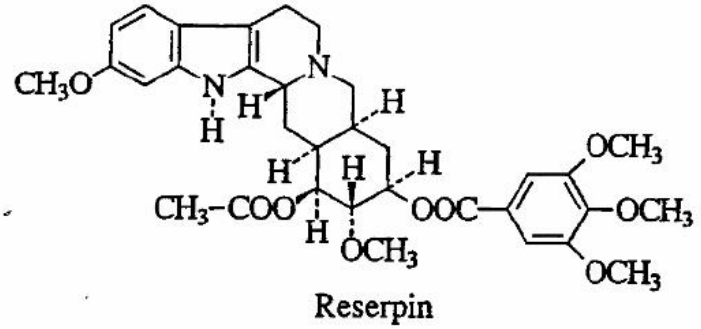


Morphin



Quinin

Từ cây ba gạc (*Rauwolfia serpentina*) người ta đã tách được reserpin dùng làm thuốc hạ huyết áp có chứa nhóm amin bậc 3.



Reserpin

Một số alcaloid khác cũng có khung giống morphin như codein, thebain cũng có trong thực vật.

17.1.3.2. Phương pháp điều chế

a. Alkyl hóa theo Hofmann

Phản ứng alkyl hóa theo Hoffman là phản ứng thế ái nhân (S_N) của tác nhân ái nhân là amoniac và các amin với các alkyl halogenid.

Sơ đồ phản ứng như sau:

$$\ddot{N}H_3 + RX \longrightarrow R\overset{+}{N}H_3\,\overset{-}{X} \xrightarrow{OH^-} RNH_2 \quad \text{Amin bậc 1}$$

$$R\ddot{N}H_2 + RX \longrightarrow R_2\overset{+}{N}H_2\,\overset{-}{X} \xrightarrow{OH^-} R_2NH \quad \text{Amin bậc 2}$$

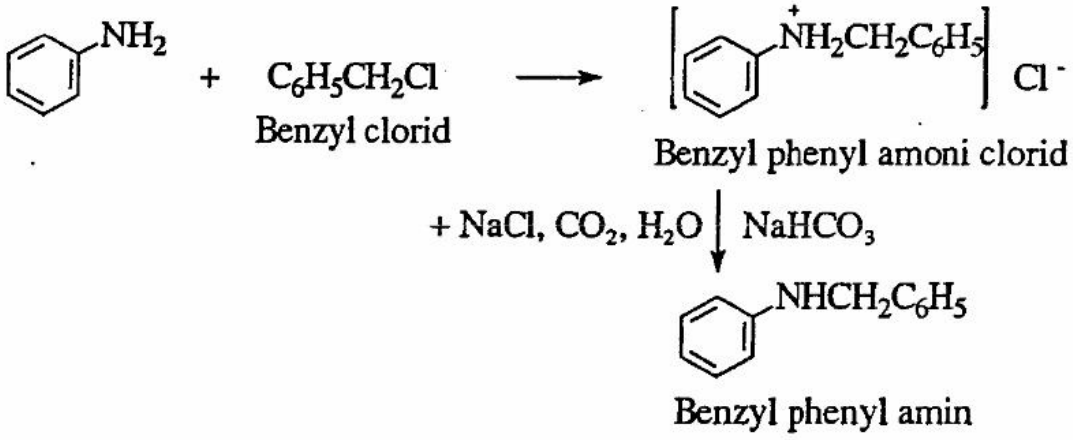
$$R_2NH + RX \longrightarrow R_3\overset{+}{N}H\,\overset{-}{X} \xrightarrow{OH^-} R_3N \quad \text{Amin bậc 3}$$

$$R_3N + RX \longrightarrow R_4\overset{+}{N}\,\overset{-}{X} \quad \text{Muối amoni bậc 4}$$

Phản ứng alkyl hóa amoniac và các amin khác xảy ra theo cơ chế thế ái nhân lưỡng phân tử. Trong thực tế, phương pháp này thường thu được hỗn hợp các amin có bậc khác nhau và cả muối amoni bậc 4:

$$RX + NH_3 \xrightarrow{(-HX)} \underset{\text{Amin bậc 1}}{RNH_2} \xrightarrow[(-HX)]{RX} \underset{\text{Amin bậc 2}}{R_2NH} \xrightarrow[(-HX)]{RX} \underset{\text{Amin bậc 3}}{R_3N} \xrightarrow{RX} \underset{\text{Muối amoni bậc 4}}{\left[R_4\overset{+}{N}\right]X^-}$$

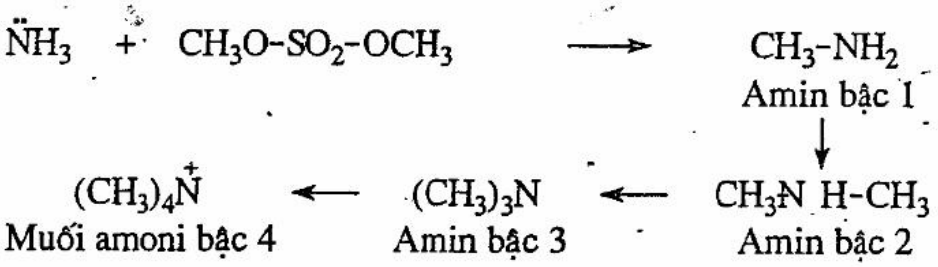
Các amin thơm do ảnh hưởng hiệu ứng -M của nhân thơm làm giảm tính ái nhân của amin thơm so với amin mạch hở. Vì vậy từ anilin là amin thơm bậc 1 tác dụng với alkyl halogenid chỉ thu được amin bậc 2.



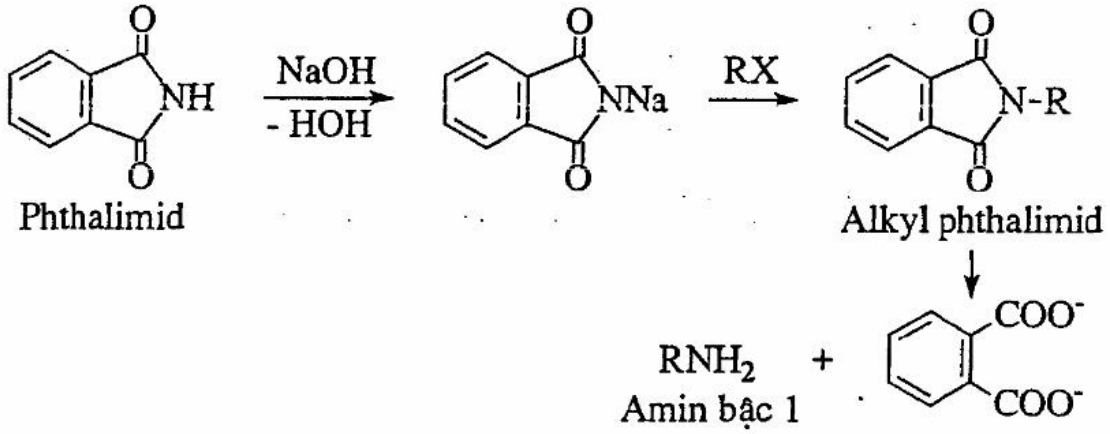
Phương pháp này thường được sử dụng để điều chế amin mạch hở các bậc và có tên là phản ứng Hofmann. Theo kiểu phản ứng Hofmann, ngoài việc dùng tác nhân alkyl hóa là alkyl halogenid người ta còn dùng các alkyl nitrat

hoặc dialkyl sulfat cho tác dụng với dung dịch amoniac trong nước hoặc trong alcol và sản phẩm thu được cũng là một hỗn hợp các bậc amin và muối amoni bậc 4.

Ví dụ:



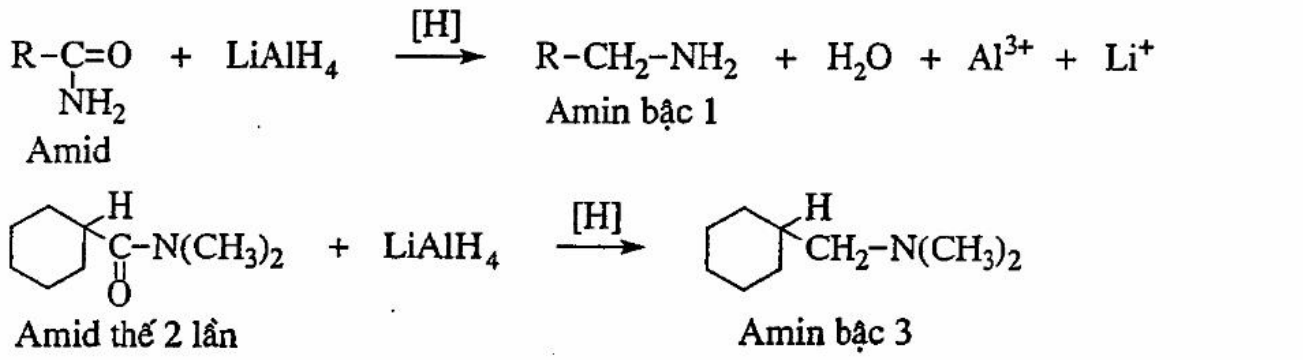
Xuất phát từ phthalimid với alkyl halogenid sẽ thu được alkyl amin bậc 1 theo sơ đồ phản ứng sau:



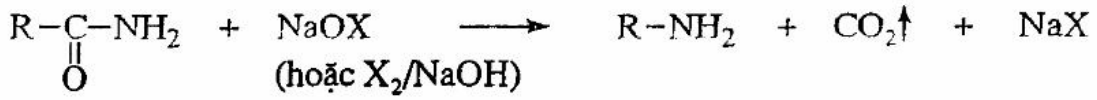
Từ phthalimid trong môi trường kiềm tạo thành ion phthalimid là một tác nhân ái nhân, khi tác dụng với alkyl halogenid tạo thành alkyl phthalimid sau đó alkyl phthalimid bị thủy phân tạo thành alkyl amin bậc 1. Phương pháp này có tên là tổng hợp Gabriel.

b. Từ các hợp chất amid

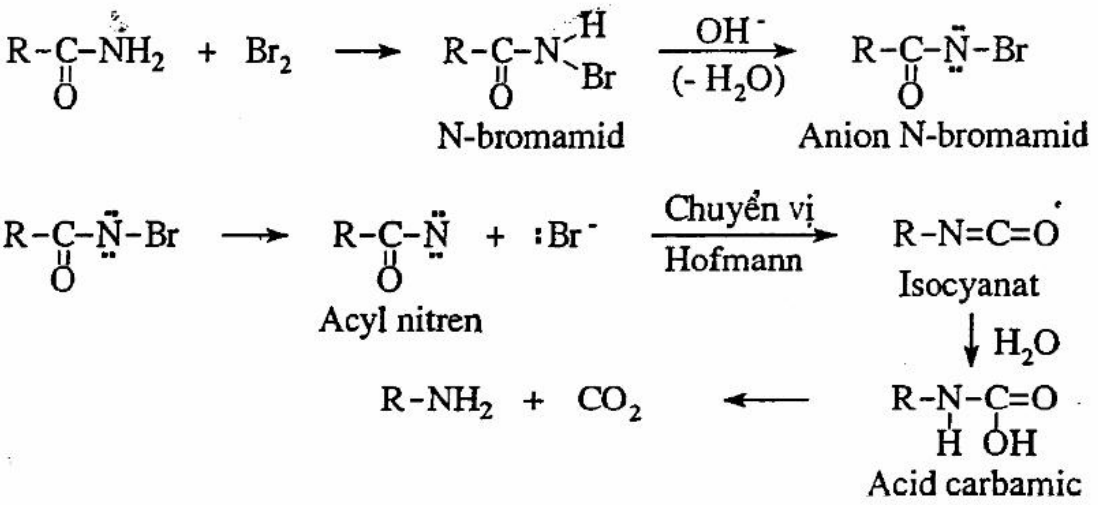
- Khi khử hóa bằng $LiAlH_4$ từ các amid khác nhau sẽ thu được các amin có bậc khác nhau có số nguyên tử carbon bằng các amid ban đầu:



- Thoái phân Hofmann: amid tác dụng với các hypoclorid hoặc hypobromid kim loại trong dung dịch nước sẽ thu được amin bậc 1 có số nguyên tử carbon ít hơn amid ban đầu 1 nguyên tử carbon:



Cơ chế phản ứng như sau:



c. Từ hợp chất chứa nitơ

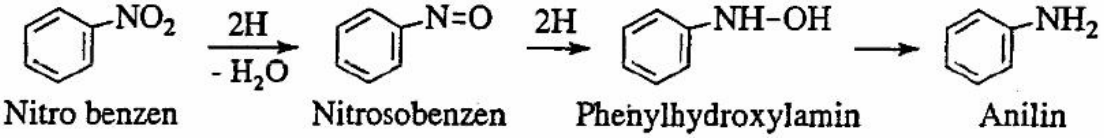
– Khử hóa hợp chất nitro:

Dùng phương pháp khử hoá hợp chất nitro tạo ra amin bậc 1. Vì hợp chất nitro mạch hở không bền dễ gây nổ nên phương pháp này chỉ sử dụng cho các amin thơm. Tác nhân khử hoá thường dùng là kim loại trong môi trường acid (Fe, Zn, Sn/HCl) hoặc hydro phân tử có xúc tác.

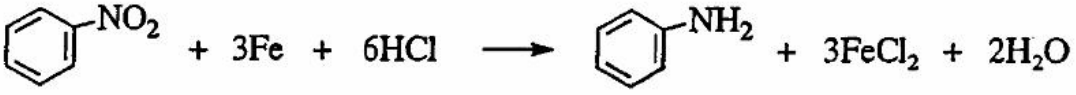
Phương pháp này thường được sử dụng để điều chế các amin thơm.

Ví dụ:

Phản ứng qua các giai đoạn sau:



Phương trình tổng quát:



Vai trò của xúc tác có thể giải thích như sau:

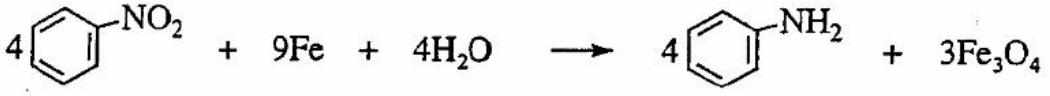
$$Fe + HCl \longrightarrow FeCl_2 + 2H$$

$$FeCl_2 + O + H_2O \longrightarrow 2FeCl_2(OH)$$

Sắt III hydroxyclorid

$$FeCl_2(OH) + Fe + H_2O \longrightarrow 2Fe_3O_4 + FeCl_2 + 10HCl$$

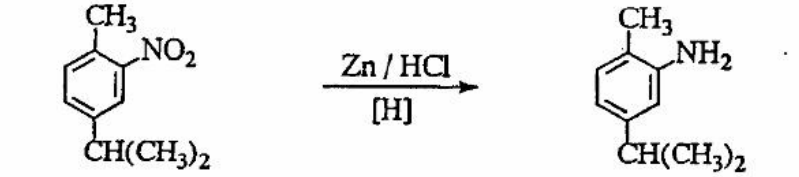
Trong quá trình phản ứng chỉ cần dùng 2-3% HCl so với phương trình phản ứng lý thuyết vì trong quá trình phản ứng sinh ra HCl. Lượng Fe cần thiết để khử hóa hợp chất nitro được tính theo phương trình phản ứng:



Phản ứng khử hoá nitrobenzen thành anilin với tác nhân khử Fe/HCl có tên là phản ứng khử Zinin.

Cũng có thể dùng các kim loại khác như Zn, Sn... trong môi trường acid để khử hóa các hợp chất nitro thơm thành amin bậc 1.

Ví dụ:

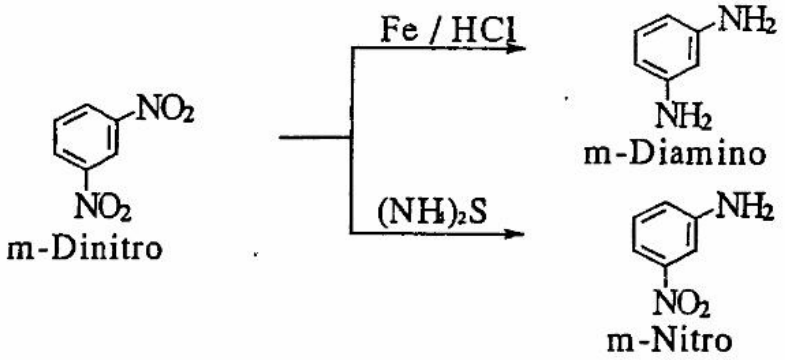


1-Methyl 2-nitro 4-isopropyl benzen

1-Methyl 2-amino 4-isopropyl benzen

Khi khử hóa hợp chất polynitro thơm bằng kim loại trong môi trường acid thì tất cả các nhóm nitro bị khử thành nhóm amino còn với các tác nhân khử như: natri sulfid (Na_2S), amoni sulfid ($(NH_4)_2S$), amoniac trong alcol (NH_3/ROH)... thì chỉ 1 nhóm nitro bị khử thành nhóm amino.

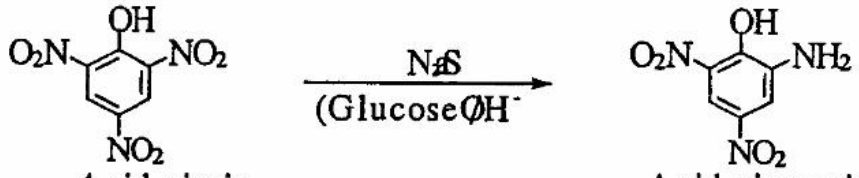
Ví dụ:



m-Dinitro

m-Diamino

m-Nitro



Acid picric (2,4,6-Trinitro phenol)

Acid picramic (2-Amino 4,6-dinitro phenol

– Khử hoá hợp chất chứa nitơ:

+ Khử hoá hợp chất nitril:

Dùng tác nhân khử là hydro phân tử với xúc tác (H_2/Ni, H_2/Pt...) hoặc dùng $LiAlH_4$ trong môi trường ether thì nitril bị khử thành amin bậc 1 có cùng số nguyên tử carbon với nitril:

$$\underset{\text{Nitril}}{R\text{-}CN} \xrightarrow[(LiAlH_4)]{H_2/Ni} \underset{\text{Amin bậc 1}}{R\text{-}CH_2\text{-}NH_2}$$

+ Khử hoá hợp chất imin (azomethin):

Các hợp chất có nhóm carbonyl (aldehyd hoặc ceton) tác dụng với amoniac hoặc amin sẽ tạo thành imin ($>C=N-$). Imin còn gọi là base schiff hoặc azomethin. Các imin mạch hở không bền, dễ bị khử hóa tạo thành amin với tác nhân khử là hydro phân tử với xúc tác kim loại nặng (H_2/Ni, H_2/Pt...):

$$R\text{-}\underset{|}{C}=O + NH_3 \xrightarrow{(-H_2O)} R\text{-}\underset{|}{C}=NH + H_2O$$

Imin

$$>C=O + RNH_2 \longrightarrow \underset{\text{Imin}}{>C=NR} \longrightarrow \underset{\text{Amin bậc 2}}{>CH\text{-}NHR}$$

+ Khử hóa hợp chất oxim:

$$\underset{\text{Oxim}}{R\text{-}CH=N\text{-}OH} \xrightarrow[[H]]{H_2/Ni} \underset{\text{Amin bậc 1}}{R\text{-}CH_2\text{-}NH_2} + H_2O$$

+ Khử hóa hợp chất isonitril:

$$\underset{\text{Isonitril}}{R\text{-}N\equiv C} \xrightarrow[[H]]{H_2/Ni} \underset{\text{Amin bậc 2}}{R\text{-}NH\text{-}CH_3}$$

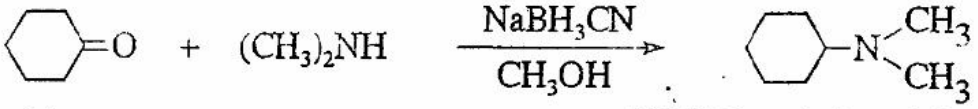
d. Từ hợp chất carbonyl (phản ứng amin hóa khử)

Khi cho các hợp chất carbonyl (aldehyd, ceton) tác dụng với amoniac hoặc các amin bậc 1, bậc 2 có mặt tác nhân khử hóa sẽ thu được amin bậc 1, bậc 2, bậc 3 tương ứng.

$$>\overset{\delta(+)}{C}=\overset{\delta(-)}{O} \xrightarrow[H_2/Ni]{+NH_3} \underset{\text{Amin bậc 1}}{>CH\text{-}NH_2}$$

$$>\overset{\delta(+)}{C}=\overset{\delta(-)}{O} \xrightarrow[H_2/Ni]{+RNH_2} \underset{\text{Amin bậc 2}}{>CH\text{-}NH\text{-}R}$$

$$>\overset{\delta(+)}{C}=\overset{\delta(-)}{O} \xrightarrow[H_2/Ni]{+RNHR} \underset{\text{Amin bậc 3}}{>CH\text{-}N<_{R}^{R}}$$

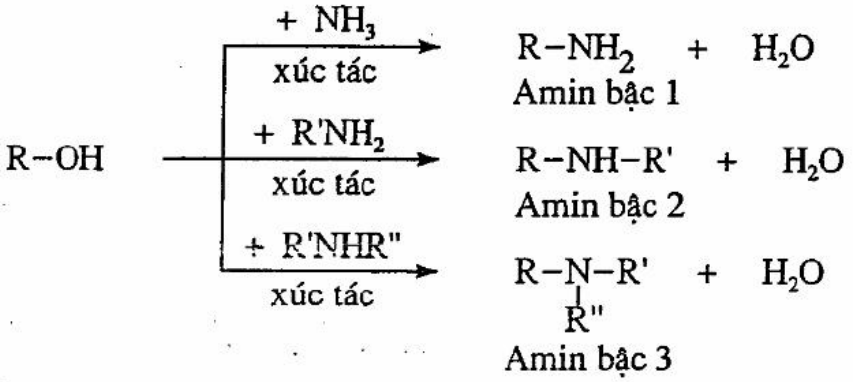


Cyclohexanon N,N-Dimethyl cyclohexylamir
(hiệu suất 85%)

e. Từ alcol

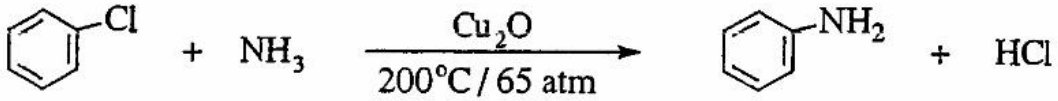
Amin bậc 1, bậc 2, bậc 3 có thể được điều chế từ alcol bằng cách cho hơi alcol và hơi amoniac qua oxyd kim loại hoặc bột kim loại (Fe, Al...) nung nóng.

Phương pháp này được sử dụng trong công nghiệp để điều chế các amin:



g. Từ dẫn chất halogen

Sử dụng phản ứng thế ái nhân của amoniac với dẫn chất halogen thơm ở điều kiện nhiệt độ, áp suất cao. Phương pháp này ít sử dụng vì hợp chất halogen thơm khó cho phản ứng thế ái nhân:



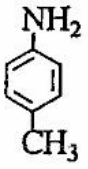
Ngoài ra còn một số phương pháp khác để điều chế amin nhưng ít được sử dụng như phương pháp đi từ aldehyd formic với các formamid, quá trình lên men, phương pháp chuyển vị...

17.1.4. Tính chất vật lý

Amin mạch hở là những chất không màu, tan trong nước. Các amin mạch hở có từ 1 đến 3 carbon ở thể khí. Những amin mạch hở có phân tử lượng nhỏ tiếp theo là những chất lỏng có mùi đặc trưng của amoniac. Amin thơm là các chất rắn hoặc lỏng không màu nhưng khi tiếp xúc với không khí thì dễ bị oxy hóa làm thay đổi màu. Độ tan trong nước của các amin giảm khi phân tử lượng tăng.

Do có liên kết hydro giữa các phân tử nên amin bậc 1, bậc 2 có nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy cao hơn hydrocarbon tương ứng. Amin bậc 1 có nhiệt độ sôi cao hơn amin bậc 2 và bậc 3 có cùng trọng lượng phân tử. Sau đây là hằng số vật lý của một số amin.

Bảng 17.1. Hằng số vật lý của một số amin

STT	Tên theo danh pháp quốc tế	Công thức	$t°_{nc}$ (°C)	$t°_{s}$ (°C)	Tỷ trọng
1	Amino methan	CH_3NH_2	-93,6	-6,3	0,696
2	Amino ethan	$C_2H_5NH_2$	-83,2	+16,6	0,706
3	N-methyl amino methan	$CH_3–NH–CH_3$	-92,2	-6,9	0,685
4	N-ethyl amino ethan	$(C_2H_5)_2NH$	-48,0	+55,9	0,732
5	Amino benzen (Anilin)	$C_6H_5–NH_2$	-6,0	184 - 186	1,022
6	N-methyl anilin	$C_6H_5NHCH_3$	-5,7	194 - 196	0,989
7	N,N-dimethyl anilin	$C_6H_5N(CH_3)_2$	2,5	192 - 194	0,956
8	4-methyl anilin		44 - 45	200 - 201	1,046

17.1.5. Tính chất hóa học

Tính chất hóa học của amin gồm có các tính chất do cặp điện tử p của nitơ như tính chất base, tính ái nhân. Ngoài ra còn có các tính chất của gốc hydrocarbon do ảnh hưởng của nhóm amino.

17.1.5.1. Tính chất chung của amin bậc 1, bậc 2, bậc 3

a. Tính chất base

Do cấu tạo phân tử, nitơ của nhóm amin có cặp điện tử p chưa tham gia liên kết nên có thể coi chúng như những base Lewis như alcol, ether nhưng do độ âm điện của nitơ nhỏ hơn oxy do đó amin có tính base mạnh hơn alcol, ether.

Trong dung dịch nước, amin có cân bằng sau:

$$RNH_2 + HOH \rightleftharpoons \overset{\oplus}{R}\overset{+}{N}H_3 + \overset{\ominus}{O}H^-$$

$$K_b = \frac{[\overset{+}{R}\overset{+}{N}H_3]\,[\bar{O}H]}{[RNH_2]}$$

$$\overset{\oplus}{R}\overset{+}{N}H_3 + HOH \rightleftharpoons RNH_2 + \overset{\oplus}{H_3}\overset{+}{O}$$

$$K_a = \frac{[RNH_2]\,[\overset{+}{H_3}O]}{[\overset{+}{R}\overset{+}{N}H_3]}$$

K_a và K_b ở đây có mối liên hệ: $K_a.K_b = 10^{-14}$

và $pK_a + pK_b = 14$

Giống như amoniac, các amin mạch hở dễ tác dụng với acid, thậm chí cả với acid yếu như acid carbonic (H_2CO_3) để tạo muối của base amoni thế:

Ví dụ:

$$CH_3NH_2 + HCl \longrightarrow [CH_3\text{-}\overset{+}{N}H_3]\,\bar{Cl} \text{ hoặc } CH_3\text{-}NH_2.HCl$$

Methylamin — Methylamin hydroclorid

Những muối của amin với acid giống với muối của amoniac ở chỗ chúng là những chất kết tinh, tan được trong nước. Trong dung dịch nước chúng tồn tại dưới dạng hydrat của những base amoni tương ứng.

Ví dụ: $[CH_3\overset{+}{N}H_3]\,\bar{O}H$

$[(CH_3)_2\overset{+}{N}H_2]\,\bar{O}H$

$[(CH_3)_3\overset{+}{N}H]\,\bar{O}H$

Những hydrat này trong quá trình điện ly sẽ tạo ion OH^-. Tuy nhiên, chúng giống với các hydroxyd amoni là dễ bị thuỷ phân tạo thành H_2O và amin δ ngay nhiệt độ thường hoặc khi đun nóng nhẹ.

Vì vậy, muối acid của amin rất dễ bị đẩy ra khỏi muối của nó khi tác dụng với base:

$$[(CH_3)_3\overset{+}{N}H]\,\bar{Cl} + KOH \longrightarrow (CH_3)_3N + KCl + H_2O$$

Với amin mạch hở, do khi thay thế những nguyên tử hydro trong amoniac bằng những gốc alkyl nên tính base của chúng sẽ tăng, mạnh hơn của amoniac vì các gốc alkyl có hiệu ứng đẩy điện tử (+I), làm giàu thêm mật độ điện tử trên nitơ của nhóm amin.

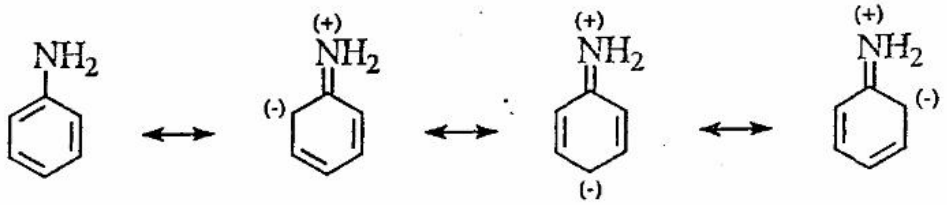
Các amin thơm, do ảnh hưởng của hiệu ứng liên hợp hút (-M) của nhân thơm nên tính base giảm đi.

$$R\rightarrow\ddot{N}H\leftarrow R > R\rightarrow NH_2 > NH_3 > Ar\text{-}\ddot{N}H_2$$

Như vậy tính base của amin mạch hở mạnh hơn amoniac và tăng theo thứ tự: amin bậc 2 mạnh hơn amin bậc 1 và amin bậc 1 mạnh hơn amoniac. Amin bậc 3 ngoài hiệu ứng +I của gốc alkyl còn có ảnh hưởng của hiệu ứng không gian làm giảm tính base nên tính base không tuân theo quy luật như amin bậc 2 và amin bậc 1.

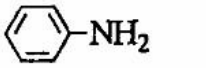
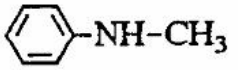
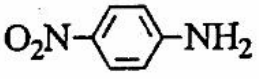
Các amin thơm có tính base yếu hơn amin mạch hở và amin thơm bậc 1 yếu hơn cả amoniac.

Tính base yếu đi là do ảnh hưởng của hiệu ứng liên hợp +M của đôi điện tử tự do trên nitơ với nhân thơm hoặc nói cách khác là do hiệu ứng hút điện tử -M của nhân thơm làm giảm mật độ điện tử tự do trên nitơ do đó làm giảm tính base:



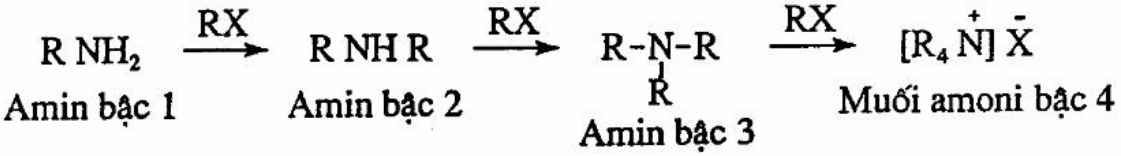
Tính base của amin còn phụ thuộc vào cấu tạo gốc hydrocarbon. Nếu gốc hydrocarbon có nhóm thế có hiệu ứng đẩy điện tử (+I, +M) sẽ làm tăng tính base và ngược lại nếu có nhóm thế có hiệu ứng hút điện tử (-I, -M) sẽ làm giảm tính base. Hiệu ứng không gian cũng có ảnh hưởng đáng kể đến tính base của amin. Sau đây là tính base của một số amin.

Bảng 17.2. pK_b của một số amin

STT	Hợp chất amin		pK_b
	Tên	Công thức cấu tạo	
1	Amoniac	NH_3	4,75
2	Methyl amin	CH_3NH_2	3,36
3	Dimethyl amin	$(CH_3)_2NH$	3,23
4	Trimethyl amin	$(CH_3)_3N$	4,20
5	Ethyl amin	$CH_3CH_2NH_2$	3,25
6	Diethylamin	$(CH_3CH_2)_2NH$	3,06
7	Triethylamin	$(CH_3CH_2)_3N$	3,25
8	Anilin		9,37
9	N-methyl anilin		9,15
10	p-Methyl anilin		8,92
11	p-Nitro anilin		13,00

b. Phản ứng alkyl hóa (phản ứng Hofmann)

Các hợp chất amin bậc 1, bậc 2, bậc 3 đều cho phản ứng alkyl hoá với dẫn chất halogen tạo thành các hợp chất amin có bậc cao hơn.

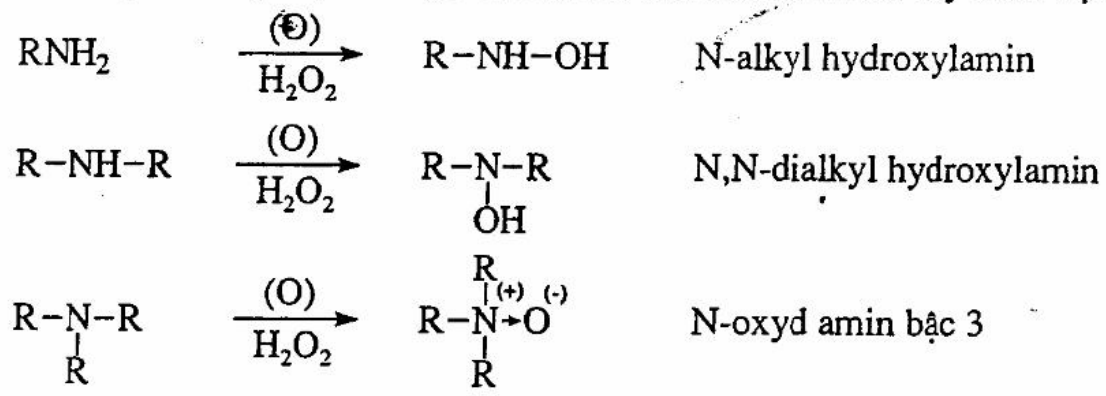


Phản ứng này được sử dụng để điều chế các amin mạch hở.

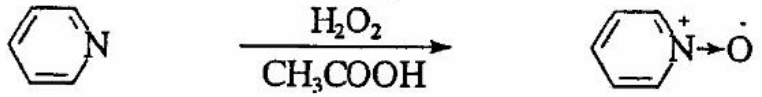
c. Phản ứng oxy hóa

Amin dễ bị oxy hóa. Quá trình oxy hóa phụ thuộc vào cấu tạo của amin và tác nhân oxy hóa.

- Amin mạch hở bị oxy hóa tạo thành các chất khác nhau tuỳ theo bậc amin:

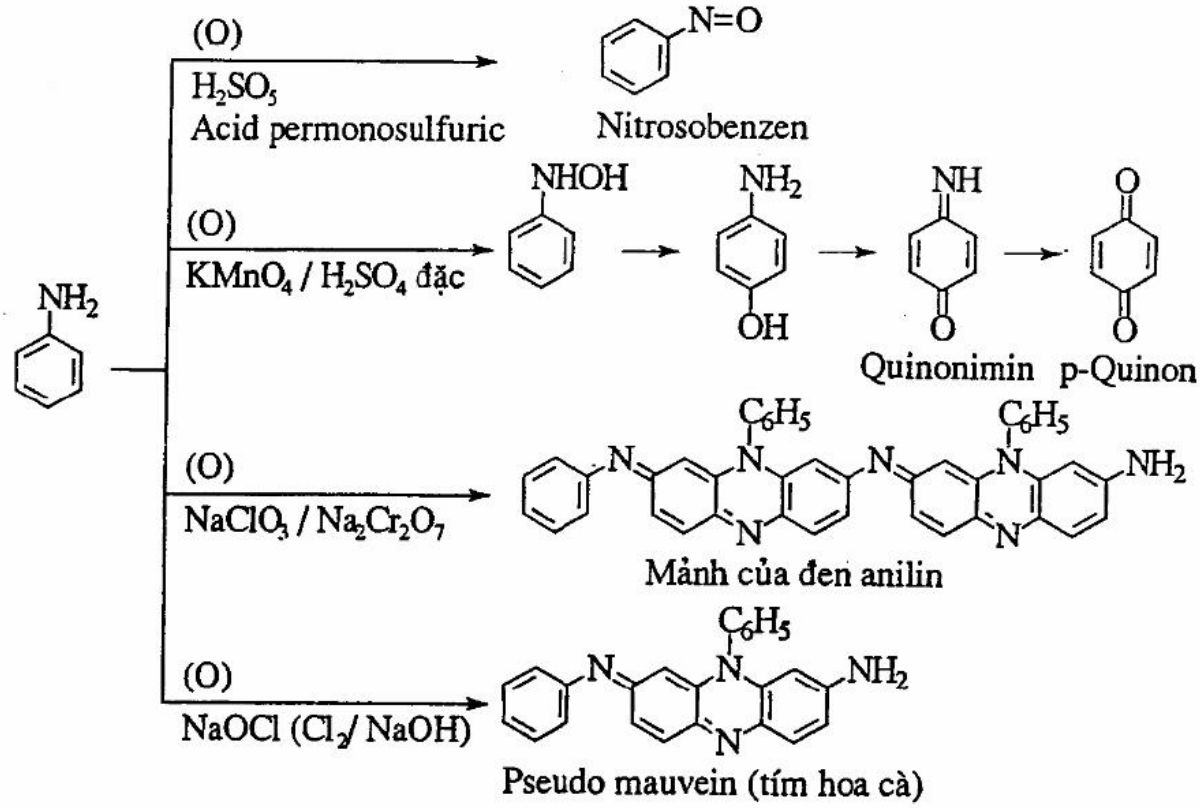


- Amin dị vòng thơm dễ bị oxy hóa tạo thành các hợp chất có màu tùy theo tác nhân oxy hóa:



Pyridin N-oxyd pyridin

Amin thơm: dễ bị oxy hoá. Tùy theo điều kiện và tác nhân phản ứng mà sản phẩm tạo thành khác nhau trong đó có quinon và các dẫn chất do cấu trúc thơm bị phá vỡ. Anilin là một amin thơm bậc 1 khi bị oxy hoá tạo thành các sản phẩm khác nhau:



d. Phản ứng với acid nitrơ (HNO_2)

Khi amin phản ứng với acid nitrơ thì tùy theo cấu tạo của amin sẽ tạo thành các sản phẩm khác nhau:

- Amin bậc 1: Tùy theo cấu tạo của gốc R tạo thành sản phẩm khác nhau: phản ứng tạo thành dẫn chất diazoic. Diazoic mạch hở không bền còn diazoic thơm bền vững hơn.

  + Amin mạch hở bậc 1:

$$R-NH_2 + O=N-OH \xrightarrow{-H_2O} \underbrace{R-N=N-OH}_{\text{Dẫn chất diazoic}} \longrightarrow R-OH + N_2\uparrow$$

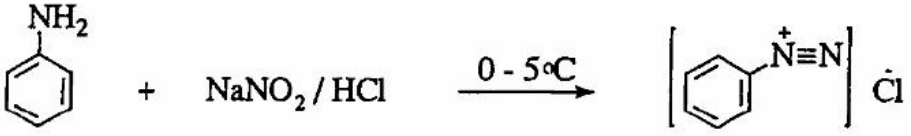
  Dẫn chất diazoic mạch hở không bền bị phân hủy tạo thành alcol và giải phóng nitơ.

  Phản ứng này được dùng để định lượng amin mạch hở bậc 1 bằng cách đo thể tích nitơ được giải phóng (phương pháp Van-Slyke).

  + Amin thơm bậc 1: tạo thành muối diazoni bền trong môi trường acid và ở nhiệt độ lạnh (0 – 5°C).

$$Ar-NH_2 + NaNO_2 \xrightarrow[0-5^\circ C]{HCl} [Ar-\overset{+}{N}\equiv N]\ \dot{X}$$

Ví dụ:



Phenyl diazoni clorid

Cơ chế của phản ứng như sau: Phản ứng giữa amin bậc 1 với acid nitrơ gọi là phản ứng diazo hóa. Phản ứng này xảy ra qua hai giai đoạn:

* Giai đoạn 1: Tạo tác nhân $\overset{+}{N}O$ (dạng hoạt động của acid nitrơ ở môi trường acid):

$$ON-OH + H^+ \xrightarrow{\text{Nhanh}} O=N-\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow H_2O + \overset{(+)}{N}=O$$

* Giai đoạn 2: Tác nhân $\overset{+}{N}O$ phản ứng với amin bậc 1. Đây là giai đoạn chậm, quyết định tốc độ của phản ứng diazo hóa:

$$Ar-NH_2 + \underset{N=O}{\overset{+}{H}OH} \xrightarrow{\text{Chậm}} Ar-NH-N=O + H_2O + H^+$$

$$Ar-NH-N=O \xrightarrow{\text{Nhanh}} Ar-N=N-OH$$

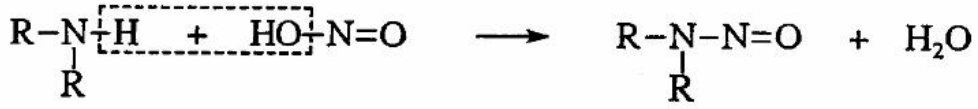
$$Ar-N=N-OH \xrightarrow{HCl} [Ar-\overset{+}{N}\equiv N]\ \dot{Cl} + H_2O$$

Hợp chất diazoic (muối diazoni)

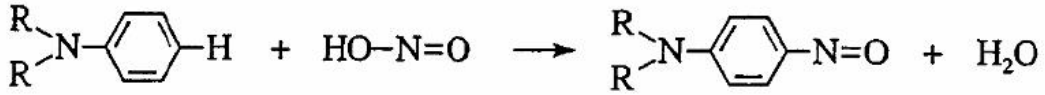
Hợp chất diazoic chỉ bền ở môi trường acid. Vì vậy phản ứng tiến hành ở môi trường dư acid vô cơ để ổn định muối diazoni và hòa tan, chuyển amin thành muối tránh phản ứng phụ:

– Amin bậc 2:

Amin bậc 2 mạch hở và thơm cùng cho phản ứng với acid nitrơ tạo thành N-nitrosamin là chất lỏng sánh màu vàng, không tan trong nước:



– Amin bậc 3: Amin bậc 3 khó cho phản ứng với acid nitrơ. Amin mạch hở bậc 3 hầu như không phản ứng. Amin bậc 3 thơm xảy ra phản ứng với acid nitrơ nhưng không phải vào nitơ của nhóm định chức amin mà xảy ra phản ứng thế nhóm nitroso vào vị trí para của nhân thơm so với nhóm amin:



Ví dụ:

p-Nitroso N,N-dimethyl anilin

Các hợp chất p-nitroso arylamin thường là các hợp chất có màu.

Phản ứng với acid nitrơ được dùng để phân biệt các bậc amin.

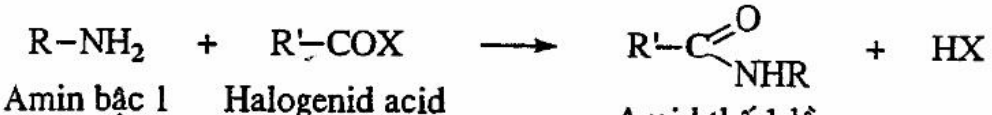
17.1.5.2. Tính chất chung của amin bậc 1, bậc 2

Do nguyên tử hydro trong nhóm định chức nên amin bậc 1, bậc 2 cả mạch hở và thơm đều cho chung một số phản ứng sau:

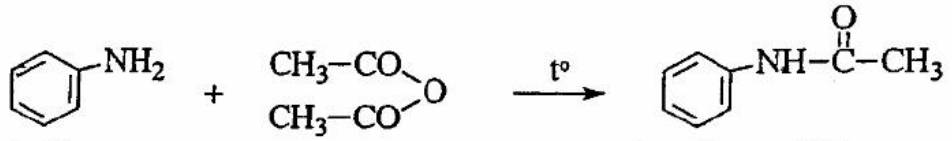
a. Phản ứng acyl hóa

Amin bậc 1, bậc 2 khi cho tác dụng với acid hữu cơ và các dẫn chất của acid (halogenid acid, anhydrid acid) sẽ tạo thành amid thế:

– Amin bậc 1:



Ví dụ:

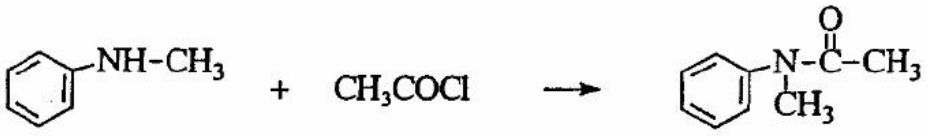


Anilin — Acetanilid

– Amin bậc 2:

Amin bậc 2 — Amid thế hoàn toàn

Ví dụ:



N-methyl anilin — N-methyl N-phenyl acetamid

Phản ứng acyl hóa được sử dụng trong tổng hợp hữu cơ để bảo vệ nhóm amin vì amid tạo thành không bền dễ bị thủy phân để tạo lại amin ban đầu.

b. Phản ứng với hợp chất cơ kim (RMgX)

Đây là phản ứng của hydro trong nhóm định chức. Các hợp chất amin bậc 1, bậc 2 khi phản ứng với hợp chất cơ kim sẽ tạo thành hydrocarbon tương ứng với gốc hydrocarbon của hợp chất cơ kim. Phản ứng này được sử dụng để định lượng amin bậc 1, bậc 2.

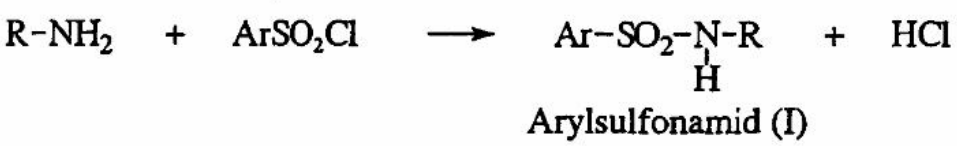
Amin bậc 1

Amin bậc 2

c. Phản ứng với aryl sulfonyl clorid tạo thành sulfonamid

Các amin bậc 1, bậc 2 do còn hydro trong nhóm định chức amin nên khi phản ứng với aryl sulfonyl clorid tạo thành các sản phẩm có khả năng tan hoặc không tan trong dung dịch kiềm.

– Amin bậc 1: tạo sản phẩm tan trong dung dịch KOH hoặc NaOH.



Arylsulfonamid (I)

– Amin bậc 2: tạo sản phẩm sulfonamid không tan trong dung dịch NaOH hoặc KOH.

Arylsulfonamid (II)

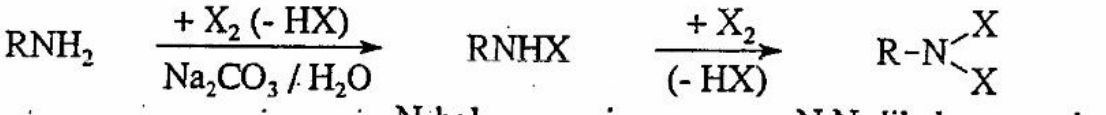
Aryl sulfonamid (I) còn hydro trong nhóm định chức nên tạo được muối kiềm tan, trong khi sulfonamid (II) không còn hydro trong nhóm định chức vì thế nó không tạo được muối kiềm tan hay nói cách khác sulfonamid (II) không tan trong kiềm.

– Amin bậc 3 không cho phản ứng này:

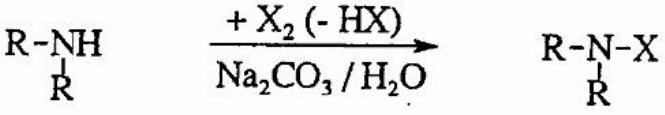
Phản ứng của amin bậc 1, bậc 2 với các aryl sulfonyl clorid được sử dụng để tổng hợp các sulfamid khác nhau có nhiều ứng dụng trong ngành Dược.

d. Phản ứng với halogen

Tạo thành dẫn chất halogen của amin:



N-halogen amin N,N-dihalogen amin



N-halogen amin

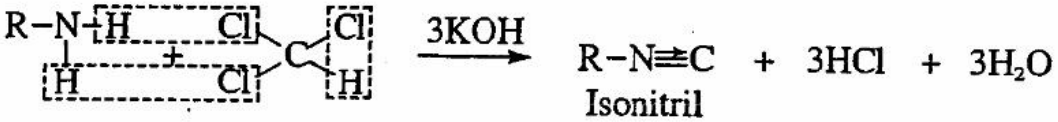
Phản ứng của amin bậc 1, bậc 2 với halogen xảy ra trong môi trường kiềm yếu.

17.1.5.3. Tính chất riêng

a. Amin bậc 1

Các amin mạch hở và thơm bậc 1 có một số phản ứng đặc trưng như tạo mùi, tạo màu được sử dụng để nhận biết chúng.

– Phản ứng tạo isonitril (carbylamin):



Isonitril

Isonitril hay carbylamin có mùi đặc trưng được dùng để nhận biết amin bậc 1 và ứng dụng trong phân tích kiểm nghiệm độc chất.

– Phản ứng tạo imin (hay azomethin):

Imin

Amin bậc 1 tác dụng với các hợp chất có nhóm carbonyl (aldehyd, ceton) tạo thành hợp chất imin (–C=N–) hay còn gọi là base Schiff hay azomethin.

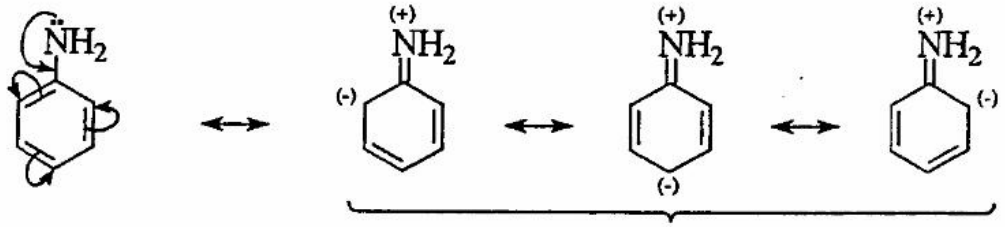
Imin của aldehyd gọi là aldimin, imin của ceton gọi là cetimin.

Các imin của amin thơm bậc 1 là những chất rắn kết tinh, có nhiệt độ nóng chảy xác định, màu từ vàng nhạt đến vàng đậm. Imin mạch hở không bền còn imin thơm bền vững hơn mạch hở. Phản ứng tạo imin dễ xảy ra ở môi trường kiềm yếu, trung tính hoặc acid yếu còn môi trường acid mạnh không bền, dễ bị phân hủy.

Phản ứng này được ứng dụng để định tính amin thơm hay hợp chất carbonyl. Imin không bền dễ bị thủy phân cho amin và hợp chất carbonyl ban đầu.

b. Amin thơm

Các amin thơm có nhóm định chức gắn trực tiếp trên nhân thơm do ảnh hưởng của nhóm amin có nitơ mà trên nitơ còn đôi điện tử tự do, liên hợp với nhân thơm làm tăng khả năng thế ái điện tử của nhân thơm và định hướng vào vị trí ortho và para so với nhóm amino (quy tắc thế Holleman).

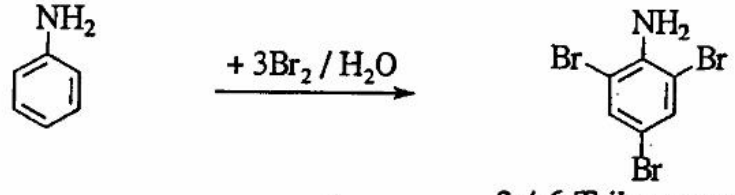


Công thức giới hạn

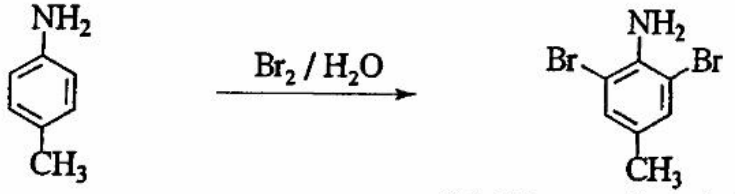
Amin thơm dễ cho phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm như halogen hóa, sulfon hóa, nitro hóa. Khi đó các nhóm thế sẽ gắn vào vị trí ortho, para.

– Halogen hóa:

Anilin là một amin thơm bậc 1 cho tác dụng với Brom/H_2O ở nhiệt độ thường sẽ tạo thành dẫn chất thế 3 lần ở vị trí ortho, para khó tan trong nước:

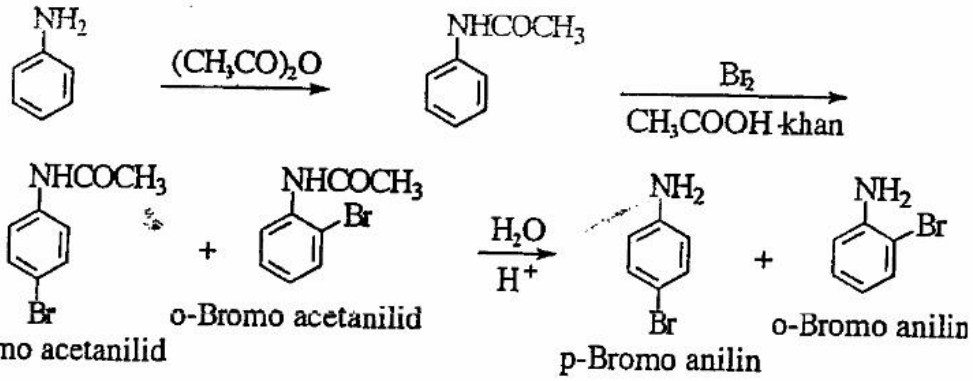


2,4,6-Tribromo anilin

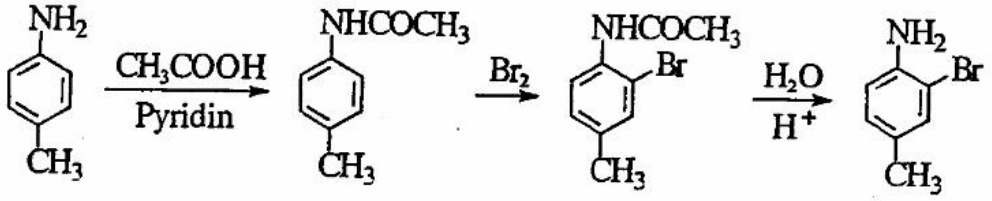


2,6-Dibromo 4-methyl anilin

Muốn có dẫn chất 1 lần thế thì phải acetyl hóa nhóm amin trước rồi sau đó mới cho tác dụng với brom trong môi trường CH_3COOH khan:

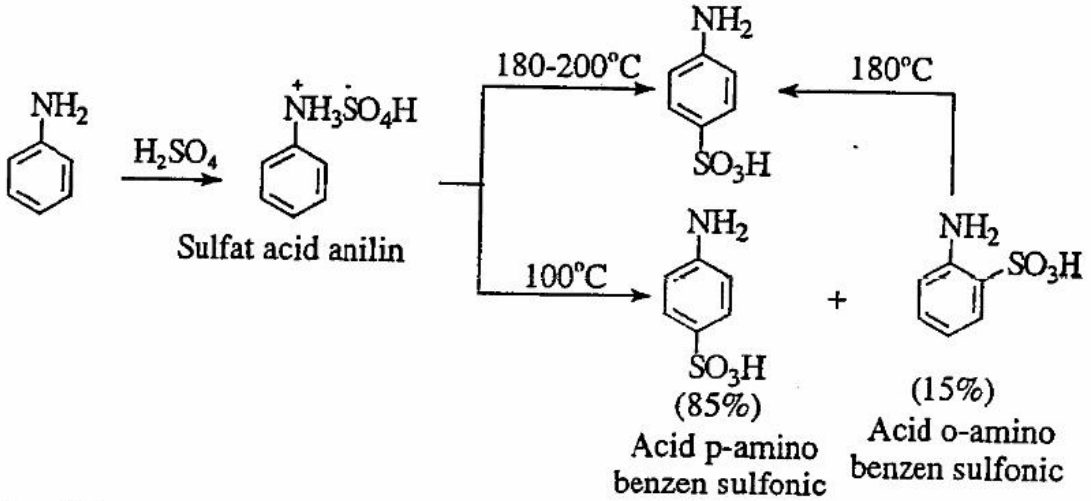


Sản phẩm là một hỗn hợp 2 đồng phân ortho và para bromo anilin trong đó đồng phân para bromo anilin chiếm tỷ lệ cao hơn.



2-Bromo 4-methyl anilin

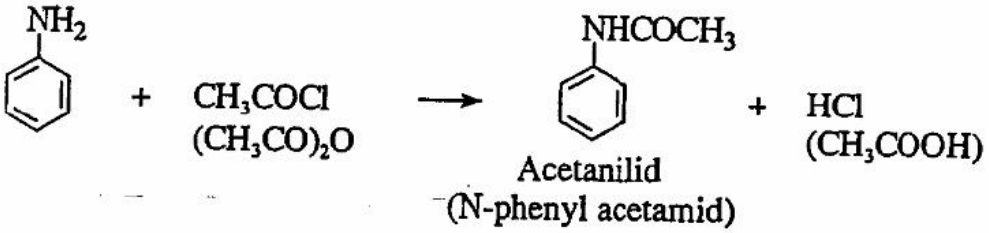
– Sulfon hóa:

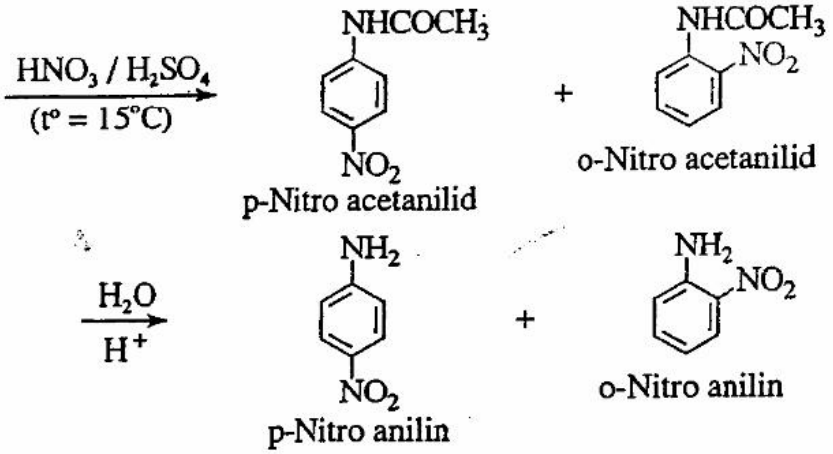


– Nitro hóa:

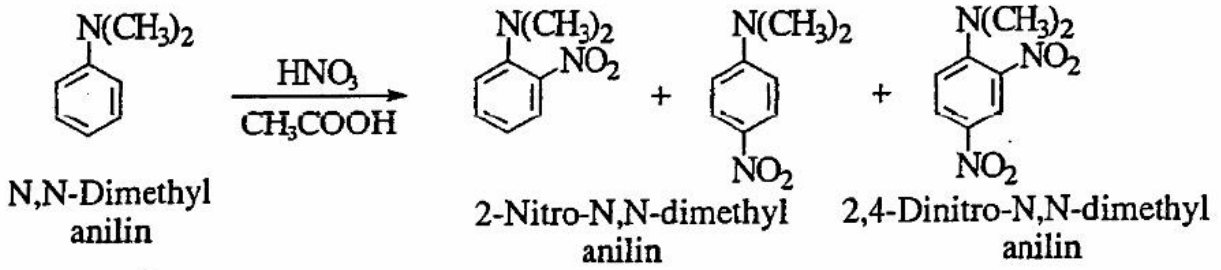
Nhóm amino dễ bị oxy hóa vì vậy muốn nitro hóa các amin thơm thì phải khóa nhóm amino bằng phản ứng acyl hóa để bảo vệ nhóm amino trước khi làm phản ứng nitro hóa. Khi nitro hóa xong thì thủy phân trong môi trường acid để giải phóng nhóm amino tự do.

Ví dụ:





Khi nitro hóa amin thơm bậc 3 thường tiến hành trong môi trường acid acetic sẽ cho hiệu suất cao:



N,N-Dimethyl anilin

2-Nitro-N,N-dimethyl anilin

2,4-Dinitro-N,N-dimethyl anilin

17.1.6. Chất điển hình

17.1.6.1. Amin mạch hở

a. Methyl amin CH_3-NH_2

Methyl amin là chất khí, nhiệt độ sôi là -6,3°C có mùi đặc trưng của amoniac.

b. Dimethyl amin $CH_3-NH-CH_3$

Dimethyl amin là amin bậc 2 mạch hở. Nó tồn tại ở trạng thái khí có nhiệt độ sôi là +6,9°C. Có mùi giống mùi amoniac. Trong thiên nhiên, nó được tạo thành từ cá ươn hoặc từ protid động vật thối rữa.

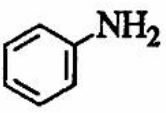
c. Trimethyl amin $(CH_3)_3N$

Trimethyl amin là chất khí, sôi ở +2,8°C. Có mùi cá ươn.

Ba amin mạch hở trên được ứng dụng trong tổng hợp hóa dược để tổng hợp một số thuốc có chứa nitơ.

17.1.6.2. Amin thơm

a. Anilin

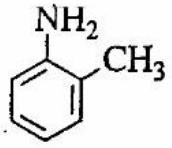


Anilin là chất lỏng, có nhiệt độ sôi là 182-183°C, ít tan trong nước. Để lâu trong không khí anilin bị biến màu thành màu sẫm do bị oxy hóa.

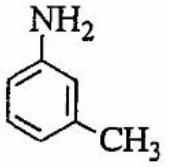
Anilin được dùng trong ngành công nghiệp hóa dược để tổng hợp ra các chất dùng làm thuốc và các phẩm nhuộm.

b. Toluidin

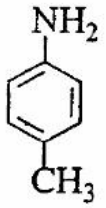
Có 3 đồng phân:



o-Toluidin



m-Toluidin



p-Toluidin

- o-Toluidin là chất lỏng có nhiệt độ sôi là 200-202°C, d_{20}^{20} = 1,008. Ít tan trong nước, tan trong alcol, ether.
- p-Toluidin là chất rắn kết tinh có nhiệt độ sôi là 44-45°C. Dễ tan trong các dung môi hữu cơ.
- m-Toluidin là chất lỏng có nhiệt độ sôi là 203-204°C, d_{25}^{25} = 0,990. Ít tan trong nước, tan trong các dung môi hữu cơ như alcol, ether oxyd.

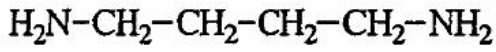
Cả 3 đồng phân của toluidin có nhiều ứng dụng trong công nghiệp hoá chất, công nghiệp hóa dược để tổng hợp thuốc, phẩm nhuộm...

17.2. AMIN ĐA CHỨC - DIAMIN

Trong các hợp chất amin đa chức thì nhóm diamin mạch hở và diamin thơm có nhiều ứng dụng hơn cả. Có thể gọi tên các diamin theo hai cách:

- Nêu tên của hydrocarbon + tiếp vĩ ngữ "diamin".
- Nêu tên của gốc đa hóa trị kiểu "ylen" + tiếp vĩ ngữ "diamin".

Ví dụ:

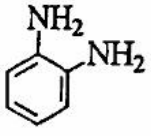


1,4-Butandiamin
(Tetramethylendiamin)

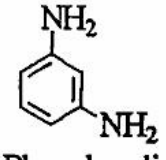
1,4-Benzendiamin
(p-Phenylendiamin)

Diamin thể hiện tính chất đặc trưng của amin ngoài ra còn có thêm các tính chất đặc biệt.

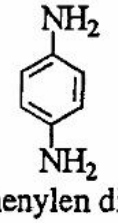
Phenylen diamin có 3 đồng phân:



o-Phenylen diamin



m-Phenylen diamin



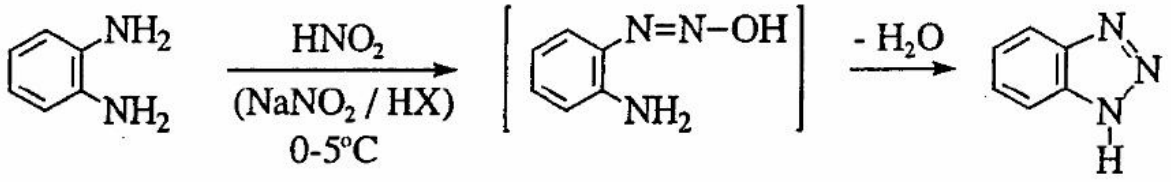
p-Phenylen diamin

Do cấu tạo phân tử khác nhau mà 3 đồng phân này ngoài các tính chất chung còn có thêm các tính chất đặc biệt.

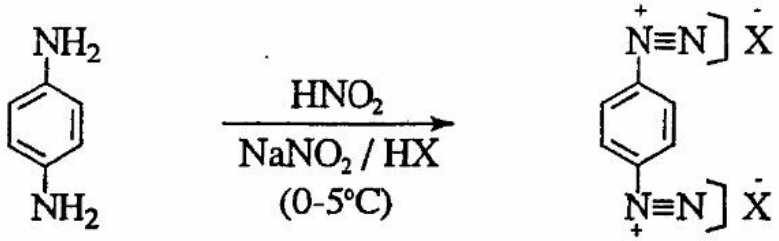
17.2.1. Phản ứng với acid nitrơ

Các diamin cho phản ứng với acid nitrơ tạo thành sản phẩm khác nhau:

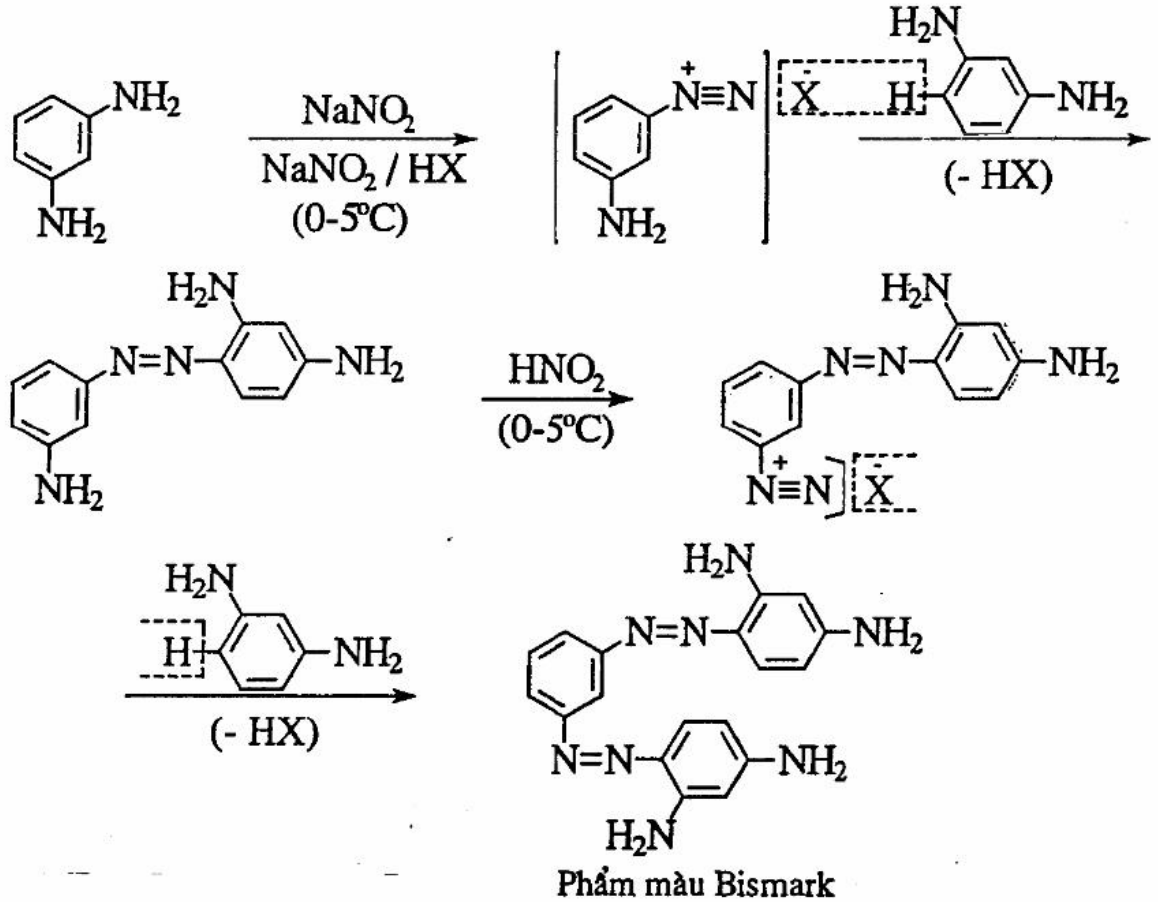
- o-Phenylen diamin: phản ứng diazo hóa chỉ vào 1 nhóm NH_2 sau đó ngưng tụ tạo thành hợp chất vòng ngưng tụ:



- p-Phenylen diamin: phản ứng diazo hóa cả hai nhóm NH_2 tạo thành muối diazoni:



- m-Phenylen diamin:



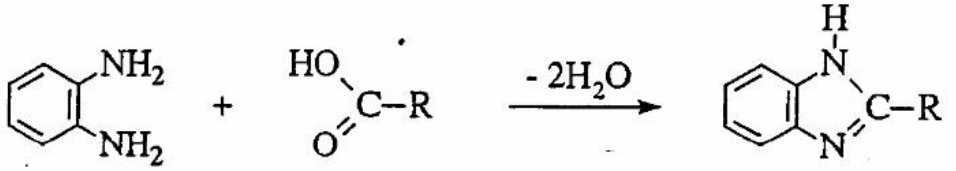
Phẩm màu Bismark

17.2.2. Phản ứng đóng vòng

Trong 3 đồng phân của phenylen diamin chỉ có đồng phân o-phenylen diamin dễ cho phản ứng đóng vòng, còn p-phenylen diamin và m-phenylen diamin không cho phản ứng này.

17.2.2.1. Phản ứng đóng vòng với acid carboxylic

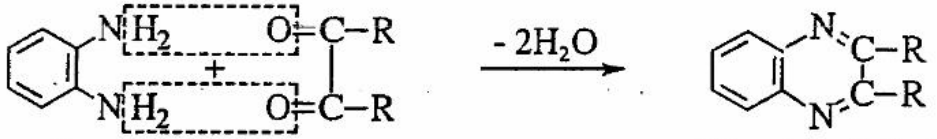
Tạo thành benzimidazol thế:



Alkyl benzimidazol

17.2.2.2. Phản ứng đóng vòng với α-dialdehyd hoặc α-diceton

Tạo thành dẫn xuất quinoxalin (benzopyrazin):



o-Phenylen diamin

Dẫn chất dialkyl quinoxalin

Các hợp chất phenylen diamin thường dùng để tổng hợp phẩm nhuộm (nhuộm tóc, lông thú, len...) chúng ít được dùng làm thuốc vì độc tính cao.

17.3. AMINO ALCOL VÀ AMINO PHENOL

Amino alcol và amino phenol là các hợp chất hỗn chức có chứa nhóm amino và nhóm hydroxy. Tính chất hóa học của chúng bao gồm các tính chất của nhóm amino và nhóm hydroxy.

17.3.1. Amino alcol

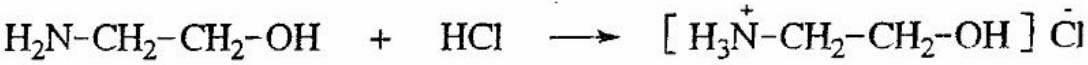
Các amino alcol có nhiều ứng dụng trong thực tiễn. Trong phần này sẽ giới thiệu hai amino alcol có trong thành phần cấu tạo của các phosphatid (lecithin, cephalin) có trong tế bào não, tổ chức gan... có tác dụng sinh lý quan trọng đối với hoạt động của cơ thể sống.

17.3.1.1. Cholamin (mono ethanolamin)

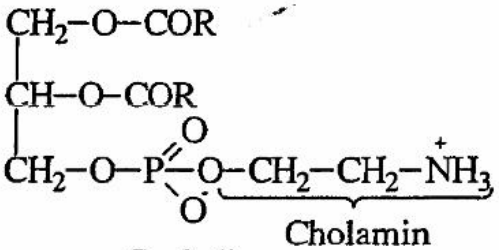
$$H_2N–CH_2–CH_2–OH$$

Cholamin là chất lỏng sánh, tan trong nước, có nhiệt độ sôi là 74°C ở áp suất 10mmHg. Nó có tính base mạnh, có khả năng tạo muối với acid vô cơ.

Ví dụ:

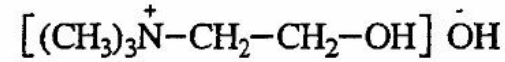


Cholamin có trong thành phần của cephalin có trong thành phần của tế bào não:



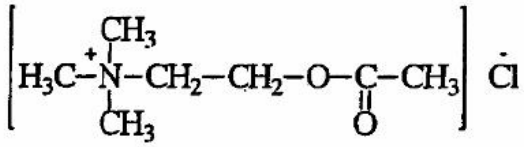
Cephalin

17.3.1.2. Cholin



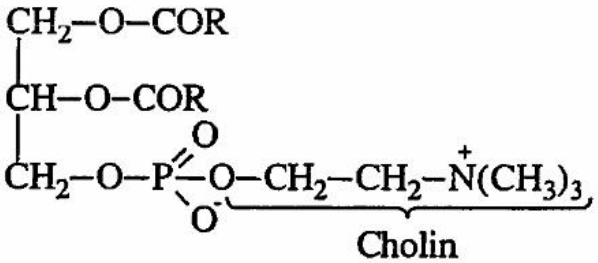
Cholin là chất rắn kết tinh có tính base mạnh, dễ hút ẩm. Trong thiên nhiên, cholin tồn tại cả ở trạng thái tự do và dạng kết hợp (các phosphatid). Nó có hoạt tính sinh lý cao, đóng vai trò quan trọng trong các hoạt động của cơ thể sống, có tác dụng làm hạ huyết áp và điều chỉnh sự chuyển hóa của các chất béo. Một số dẫn chất của cholin có vai trò quan trọng đối với hoạt động của cơ thể sống.

- Dẫn chất acetyl hóa của cholin là acetyl cholin có tác dụng lên cơ trơn của ruột gây nhu động ruột, đóng vai trò quan trọng trong việc dẫn truyền các xung động thần kinh, thiếu acetyl cholin thì các cơ không hoạt động được dẫn tới tê liệt.



Acetylcholin clorid

- Cholin là thành phần của lecithin (một chất lipid phức tạp). Lecithin có trong tế bào não, tổ chức gan, lòng đỏ trứng.

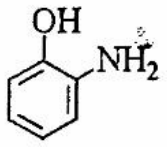


Cholin

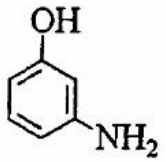
- Lecithin đóng vai trò quan trọng trong việc vận chuyển các acid béo trong cơ thể.

17.3.2. Amino phenol

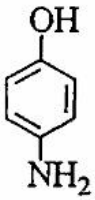
Amino phenol là các hợp chất thơm có chứa nhóm OH và nhóm amino trên nhân thơm. Do vị trí các nhóm thế khác nhau, amino phenol có 3 đồng phân:



o-Amino phenol



m-Amino phenol



p-Amino phenol

Amino phenol là các chất rắn kết tinh, ít tan trong nước, dễ bị oxy hoá ngoài không khí đặc biệt là trong môi trường kiềm.

17.3.2.1. Tính chất hóa học chung của amino phenol

a. Tính chất của nhóm OH phenol

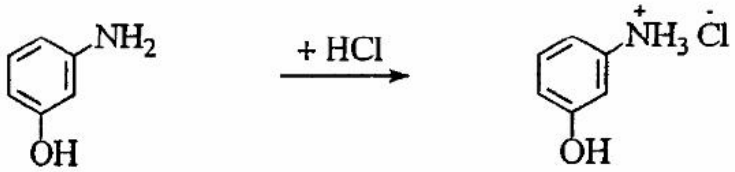
- Tạo muối kiềm tan:

  Ví dụ:

- Ở các điều kiện thích hợp, amino phenol cho các phản ứng đặc trưng của nhóm OH phenol như ether hoá, ester hoá.

b. Tính chất của nhóm amino

- Tạo muối kết tinh với acid:

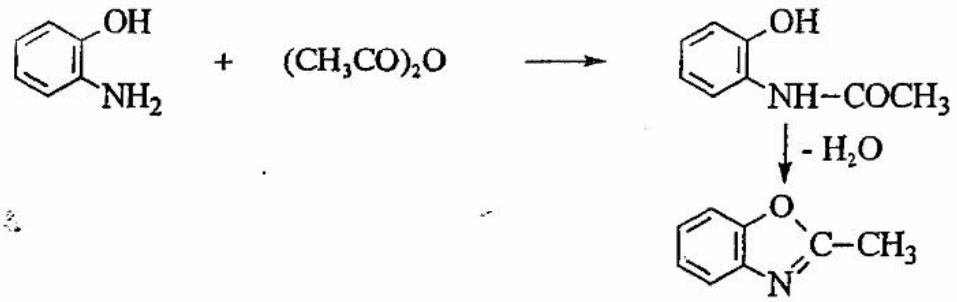


- Cho các phản ứng đặc trưng của nhóm amin bậc 1 như phản ứng diazo hoá, phản ứng tạo imin với hợp chất carbonyl, phản ứng tạo isonitril (carbil amin)...

17.3.2.2. Tính chất riêng

Các đồng phân amino phenol do vị trí các nhóm OH và amino khác nhau nên ngoài các tính chất chung ra chúng còn có các tính chất khác nhau:

- o-Amino phenol:
  + Khi acyl hoá thì nhóm amin chịu tác dụng trước, khi thừa tác nhân acyl hoá thì phản ứng mới tiếp vào nhóm OH phenol.
  + N-acyl orthoaminophenol khi bị đun nóng, có thể đóng vòng chuyển thành hợp chất dị vòng, dẫn xuất benzoxazol:

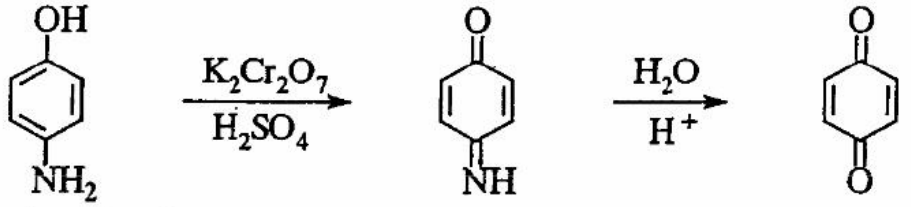


Methyl benzoxazol

– p-Amino phenol:

Do cấu trúc phân tử, hai nhóm OH và amino ở vị trí para trên nhân thơm nên p-amino phenol dễ bị oxy hóa thành p-quinon có màu.

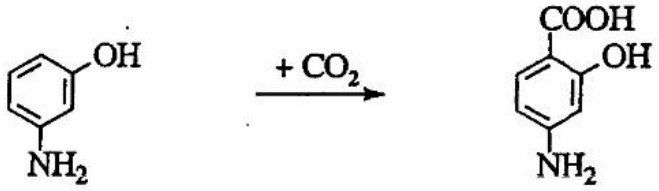
Tác nhân oxy hóa có thể là kali bicromat ở môi trường acid sulfuric:



p-Amino phenol p-Quinon imin p-Quinon

– m-Amino phenol:

m-Amino phenol tác dụng với CO_2 tạo thành acid p-amino salicylic (P.A.S):

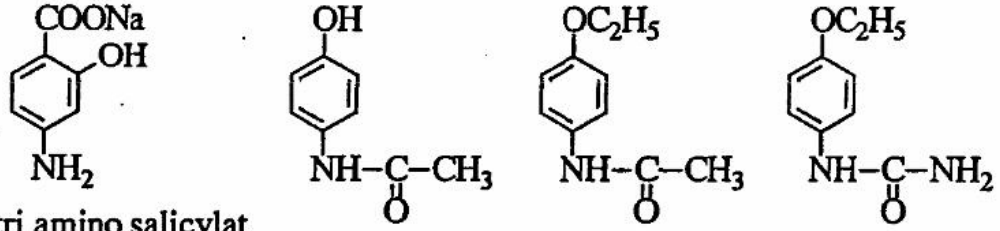


(PAS)

P.A.S có tác dụng kháng lao.

17.3.2.3. Ứng dụng

Nhiều dẫn xuất của amino phenol có tác dụng sinh học. Sau đây là một số dẫn chất của amino phenol có nhiều ứng dụng:



p- Natri amino salicylat Paracetamol Phenacetin Dulcin

Acid p-amino salicylic có tác dụng kháng lao. Paracetamol và phenacetin có tác dụng hạ nhiệt giảm đau, còn dulcin là chất làm ngọt, có vị ngọt gấp 500 lần đường saccharose nhưng không có giá trị dinh dưỡng.

Chương 18

HỢP CHẤT DIAZOIC VÀ AZOIC

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được cấu tạo, danh pháp của hợp chất diazoic và azoic.*
2. *Trình bày được phương pháp điều chế muối diazoni và hợp chất azoic.*
3. *Trình bày được các hóa tính chính của muối diazoni và hợp chất azoic.*

Diazoic và azoic là những hợp chất hữu cơ có mang nhóm chức azo. Đó là nhóm chức gồm hai nguyên tử nitơ liên kết với nhau bằng liên kết đôi:

$-N=N-$: Nhóm azo

$Ar-N=N-X$: Hợp chất diazoic

$Ar-N=N-Ar$: Hợp chất azoic

Ar: gốc hydrocarbon thơm

X: Cl^-, HSO_4^-, NO_3^-, OH^-, OR^-

Hợp chất diazoic có thể biểu diễn dưới hai dạng:

- Dạng hợp chất diazoic: $Ar-N=N-X$
- Dạng muối diazoni: $\left[Ar-N^+ \equiv N \right] X^-$

Như vậy trong hợp chất diazoic, một hóa trị của nhóm nguyên tử N_2 liên kết với carbon, còn hóa trị kia liên kết với gốc X, nếu cả hai hóa trị của nhóm hai nguyên tử nitơ đều nối với carbon thì gọi là hợp chất azo. Muối diazoni được coi như dẫn chất của muối amoni, trong đó một nguyên tử hydro được thay thế bằng gốc aryl, còn 3 nguyên tử hydro kia được thay thế bằng một nguyên tử nitơ hóa trị ba.

$$NH_4Cl \equiv \left[\begin{matrix} H \\ H \end{matrix} \!\!>\!\! N^+ \!\!<\!\! \begin{matrix} H \\ H \end{matrix} \right] Cl^- \quad ; \quad \left[Ar-N^+ \equiv N \right] Cl^-$$

Sự phân bố điện tử trong phân tử muối diazoni có thể biểu diễn như sau:

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N] \longleftrightarrow [Ar-N=\overset{\oplus}{N}]$$

Trong chương này, chúng ta sẽ khảo sát một số tính chất cơ bản của các loại hợp chất này.

18.1. HỢP CHẤT DIAZOIC

18.1.1. Cấu tạo - Danh pháp

18.1.1.1. Cấu tạo

Hợp chất diazoic thường được biểu diễn dưới hai dạng:

- Công thức có cực: $[Ar-\overset{+}{N}\equiv N]\ X^-$

X^-: thường là gốc của acid mạnh như Cl^- hoặc HSO_4^-.

- Công thức cộng trị:

Ar–N=N–OH : Arendiazohydroxyd

Ar–N=N–CN : Arendiazocyanid

Thể có cực tồn tại ở môi trường acid, còn thể cộng trị tồn tại ở môi trường trung tính hoặc acid yếu.

Các arendiazoic còn tồn tại ở dạng đặc biệt là diazotat:

$$Ar-N=N\overset{\ominus}{O}\ \ K^{\oplus}$$

Kali arendiazotat

Như vậy, một arendiazoic có thể tồn tại ở một trong ba dạng chuyển hóa sang nhau tuỳ theo pH của môi trường:

$$Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N \underset{H^+}{\overset{(K_1)\ OH^-}{\rightleftharpoons}} Ar-N=N-OH \underset{H^+}{\overset{(K_2)\ OH^-}{\rightleftharpoons}} Ar-N=N\overset{\ominus}{O}$$

Ion arendiazoni — Arendiazohydroxyd — Ion aren diazotat

Trong dãy chuyển hóa trên K_2 lớn hơn K_1 nhiều lần ($K_2 >> K_1$), điều đó có nghĩa là dạng arendiazohydroxyd tồn tại với số lượng nhỏ. Nếu Ar^- là gốc phenyl ở pH = 11,9 thì nồng độ ion benzen diazoni và ion benzen diazotat bằng nhau.

Ion benzen diazotat còn tồn tại ở dạng syn và anti. Dạng syn được tạo thành trước, sau đó mới chuyển dần sang dạng anti bền hơn.

18.1.1.2. Danh pháp

- Tên các muối diazoni $R-\overset{+}{N}\equiv N\ \bar{X}$ được gọi theo tên của hydrocarbon rồi đến tiếp vĩ ngữ diazoni, cuối cùng là tên của anion X^-.

Ví dụ:

$C_6H_5\overset{+}{N}_2\ \bar{Cl}$: Benzendiazoni clorid

- Tên của hợp chất diazoic R–N=N–X được gọi bằng cách thêm vần diazo và tên nhóm X vào tên của hợp chất hữu cơ.

Ví dụ: C_6H_5–N=N–OH : Benzendiazo hydroxyd

C_6H_5–N=N–SO_3Na : Natribenzendiazo sulfonat

18.1.2. Phương pháp điều chế

Muối arendiazoni thường được điều chế từ amin thơm bậc nhất với hai phương pháp sau:

18.1.2.1. Điều chế dung dịch muối arendiazoni

Người ta thường dùng phương pháp này để diều chế muối arendiazoni trước khi sử dụng nó.

Cho amin thơm bậc nhất tác dụng với acid nitrơ trong dung dịch nước với sự có mặt của một acid vô cơ mạnh (như HCl, H_2SO_4, HNO_3) sẽ thu được muối diazoni. Vì HNO_2 không bền nên người ta thường dùng muối nitrit của nó.

$$ArNH_2 \xrightarrow[0-5^oC]{NaNO_2/HCl} Ar-\overset{+}{N}_2\overset{-}{Cl} + H_2O + NaCl$$

Amin thơm khác amin mạch hở là trong cùng điều kiện như phản ứng trên thì amin mạch hở sẽ cho alcol và nitơ phân tử.

Phản ứng diazo hóa amin thơm bậc nhất được tiến hành ở nhiệt độ 0-5^{0}C vì muối diazoni chỉ bền ở nhiệt độ thấp.

Trước hết, người ta điều chế một dung dịch amin có thừa acid vô cơ (2,5-3 mol), tiếp tục nhỏ vào đó từng giọt dung dịch đặc natri nitrit (1 mol) đã làm lạnh từ trước. Phản ứng xảy ra nhanh và thu được dung dịch muối diazoni dễ tan trong nước.

Nếu amin có tính base yếu (như nitroanilin), thì không thể diazo hóa ở môi trường nước. Trong trường hợp này phải sử dụng môi trường acid sulfuric đặc và thêm natri nitrit ở thể rắn.

Phản ứng diazo hóa được giải thích theo cơ chế sau đây:

- Ở giai đoạn trung gian tạo thành nitrosamin bậc nhất, chất này ở môi trường acid sẽ chuyển ra ion diazoni:

$$Ar-NH_2 + HO-N=O \xrightarrow{Chậm} ArNH-NO \xrightarrow{Nhanh} Ar-N=N-OH$$

$$\xrightarrow[+H^+]{Nhanh} Ar-\overset{+}{N}\equiv N + H_2O$$

- Nếu phản ứng tiến hành ở môi trường acid mạnh (nồng độ 0,05 mol), dạng hoạt động của acid nitrơ là acid liên hợp của nó.

$$H^+ + ON{-}OH \rightleftharpoons ON{-}\overset{+}{O}H_2$$

$$Ar{-}NH_2 + \underset{H-\overset{+}{O}-H}{N{=}O} \xrightarrow{\text{Chậm}} Ar{-}NH{-}N{=}O + H^+ + H_2O$$

- Nếu phản ứng tiến hành ở môi trường trung tính hay acid yếu (0,002 mol) thì dạng hoạt động lại là nitơ trioxyd.

$$2HNO_2 \rightleftharpoons ON{-}NO_2 + H_2O$$

$$Ar{-}NH_2 + ON{-}NO_2 \longrightarrow Ar{-}NH{-}NO + HNO_2$$

Trong quá trình phản ứng, phải dùng thừa acid vô cơ vì: acid vô cơ sẽ hòa tan hoàn toàn và chuyển hết amin thơm thành dạng muối, vì nếu còn amin tự do thì dễ xảy ra phản ứng phụ sau đây:

$$C_6H_5N_2^+Cl^- + HNH{-}C_6H_5 \xrightarrow{-HCl} \underset{\text{Triazen không màu}}{C_6H_5{-}N{=}N{-}NH{-}C_6H_5}$$

Phản ứng này xảy ra ở môi trường trung tính hay acid nhẹ, đến pH = 5, triazen không màu sẽ có chuyển vị nội phân tử hoặc diazoic tạo thành tác dụng với anilin để tạo thành azoic có màu.

$$\left.\begin{array}{r} C_6H_5{-}N{=}N{-}NH{-}C_6H_5 \\ C_6H_5N_2^+Cl^- + C_6H_5{-}NH_2 \end{array}\right\rangle \underset{\text{Azoic có màu}}{C_6H_5{-}N{=}N{-}C_6H_4{-}NH_2}$$

Tóm lại, nếu dùng thừa acid, phản ứng diazo hóa coi như xảy ra hoàn toàn trong thực tế.

18.1.2.2. Điều chế muối diazoni thể rắn

Người ta hòa tan hoặc điều chế hỗn dịch muối amin với acid mạnh trong acid acetic băng. Làm lạnh và thêm vào đó ester của acid nitrơ (amyl nitrit hay ethyl nitrit):

$$Ar{-}NH_2.HCl + C_5H_{11}O{-}N{=}O \longrightarrow Ar{-}N_2^+Cl^- + C_5H_{11}OH + H_2O$$

Sau đó thêm ether oxyd để kết tủa muối diazoni.

Phản ứng này có thể xảy ra trong môi trường alcol khan với khí HCl khô.

Ngoài ra, muối diazoni rắn còn được điều chế bằng cách cho phenyl hydrazin tác dụng với clor ở môi trường alcol và nhiệt độ –80°C.

$$C_6H_5NH{-}NH_2 + 2Cl_2 \longrightarrow C_6H_5N_2^+Cl^- + 3HCl$$

Có những loại muối diazoni như diazoni perhalogen $[Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N]X_3^-$, khó tan trong nước nên có thể được tách ra ở trạng thái rắn.

18.1.3. Tính chất vật lý

Muối diazoni ở trạng thái rắn không màu, rất không bền, có thể gây nổ khi va chạm nên rất khó bảo quản. Dung dịch muối diazoni cho phản ứng với giấy quỳ tương tự như muối của acid mạnh và base yếu.

Người ta thường dùng muối diazoni ở thể hòa tan trong nước. Dung dịch này cũng chóng hỏng ở nhiệt độ thường. Vì vậy chỉ điều chế dung dịch này khi sử dụng.

18.1.4. Tính chất hóa học

Muối diazoni tham gia hai loại phản ứng chính là:

- Phản ứng loại nitơ.
- Phản ứng không loại nitơ.

18.1.4.1. Phản ứng loại nitơ

Muối diazoni là hợp chất trung gian thường được dùng trong tổng hợp các dẫn chất của hydrocarbon thơm vì nhóm diazoni có thể được thay thế bằng rất nhiều các nhóm chức khác nhau như: –F, –Cl, –Br, –I, –CN, –OH, –H, $–NO_2$, kim loại... và loại ra khí N_2.

Đa số các dung dịch muối diazoni đều không bền ở nhiệt độ trên 5°C và dễ nổ khi làm khan. Tuy vậy các phản ứng thế của muối diazoni nói trên lại không đòi hỏi làm khan muối diazoni, vì vậy phản ứng vẫn xảy ra khi đun nóng dung dịch muối diazoni.

a. Thế nhóm diazo bằng nhóm hydroxyl:

Khi đun nóng dung dịch muối diazoni được điều chế từ amin thơm bậc nhất ở nhiệt độ 50-80°C hoặc đun sôi sẽ thu được phenol và khí nitơ.

$$[C_6H_5–\overset{+}{N}\equiv N]\,HSO_4^- + HOH \longrightarrow C_6H_5OH + N_2 + H_2SO_4$$

Trong phản ứng này, người ta thường chọn diazoni sulfat vì nếu dùng diazoni clorid thì sẽ có phản ứng phụ tạo thành dẫn chất cloro hóa.

$$ArN_2^+\,Cl^- \longrightarrow Ar–Cl + N_2$$

Đây là một trong những phương pháp để điều chế phenol được sử dụng rộng rãi.

b. Thế nhóm diazo bằng hydro:

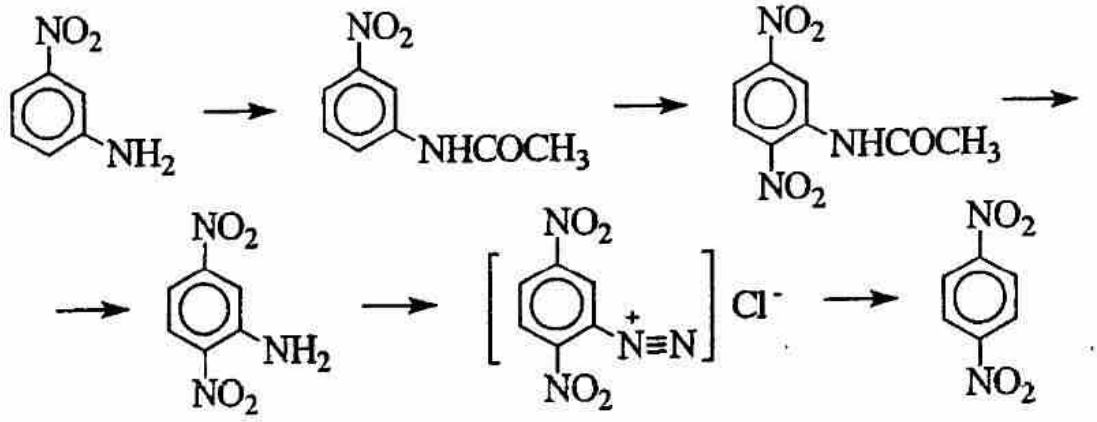
Khi dung dịch muối diazoni tác dụng với tác nhân khử hóa, thường dùng acid hypophosphorơ (H_3PO_2), nhóm diazo sẽ được thế bằng hydro.

$$[C_6H_5–\overset{+}{N}\equiv N]\,Cl^- + 2\,[H] \longrightarrow C_6H_6 + N_2 + HCl$$

Phản ứng này được tiến hành trong dung dịch alcol đun nóng, hydro được giải phóng ra từ alcol khi chất này chuyển thành aldehyd.

Phản ứng này cho phép dùng nhóm amin để định hướng một nhóm thế ái điện tử vào vị trí mong muốn, sau đó loại nhóm amin bằng phương pháp trên.

Ví dụ: để điều chế p-dinitro benzen, có thể đi từ m-nitro anilin. Đầu tiên acyl hóa để bảo vệ nhóm amin, sau đó nitro hóa, cuối cùng thủy phân để giải phóng nhóm amin rồi diazo hóa trong môi trường alcol để loại nhóm diazo.



c. Thế nhóm diazo bằng halogen:

Phản ứng có sơ đồ chung như sau:

$$ArN_2X \longrightarrow Ar{-}X + N_2$$

– Thay thế diazo bằng clor (phản ứng Sandmeyer - Gattermann).

Cho tác dụng dung dịch diazoni clorid với dung dịch đồng (I) halogenid với sự có mặt của acid halogen tương ứng.

$$ArN_2^+Cl^- \xrightarrow{CuCl/HCl} Ar{-}Cl + N_2$$

T. Sandmeyer dùng muối đồng trong phản ứng nói trên. Sau đó, L. Gattermann thí nghiệm thấy bột đồng cũng có tác dụng tương tự. Vì vậy người ta thường gọi đây là phản ứng Sandmeyer - Gattermann.

– Quá trình thay thế nhóm diazo bằng brom xảy ra tương tự trường hợp thế bằng clor, chỉ khác là dùng xúc tác CuBr.

$$ArN_2^+Cl^- \xrightarrow{CuBr/HBr} ArN_2^+Br^- \longrightarrow Ar{-}Br + N_2$$

– Phản ứng thay thế nhóm diazo bằng iod xảy ra không cần xúc tác, chỉ cần đun nóng dung dịch muối diazoni và KI.

$$ArN_2^+Cl^- \xrightarrow{KI} ArN_2^+I^- \longrightarrow Ar{-}I + N_2$$

– Dẫn chất floro hóa thực tế chỉ có thể điều chế bằng phương pháp Schiemann với acid floroboric $H(BF_4)$. Cho tác dụng muối diazoni với

dung dịch có chứa acid boric trong acid flohydric 40%, sẽ thu được tủa diazoni floborat khó tan và bền vững. Đun nóng chất này sẽ thu được florobenzen với hiệu suất 65%.

$$C_6H_5N_2^+ BF_4^- \longrightarrow C_6H_5F + N_2 + BF_3$$

d. Thế nhóm diazo bằng nhóm cyanid:

Phản ứng thay thế nhóm diazo bằng nhóm cyanid được thực hiện khi tác dụng muối diazoni với KCN có CuCN xúc tác sẽ tạo ra dẫn chất nitril.

$$C_6H_5N_2^+ Cl^- + KCN \xrightarrow{CuCN} C_6H_5CN + KCl + N_2$$

Phản ứng này xảy ra ở ngay nhiệt độ thấp.

e. Thế nhóm diazo bằng kim loại:

Benzen diazoni clorid có thể tạo phức với clorid kim loại nặng như Hg, Sn, Pb, Bi. Người ta thường dùng kim loại đã phân chia thật nhỏ để khử các phức chất này, loại nitơ và tạo dẫn chất cơ kim.

$$C_6H_5N_2Cl + HgCl_2 \longrightarrow C_6H_5N_2HgCl_3$$

$$\xrightarrow[-N_2]{+2Cu} C_6H_5HgCl + 2CuCl$$

Phản ứng này mang tên A. N. Nes-me-ianôp và được sử dụng để điều chế các hợp chất cơ kim.

g. Thế nhóm diazo bằng nhóm nitro:

Muối diazoni tác dụng với natri nitrit có đồng làm xúc tác tạo thành dẫn chất nitro hóa.

$$C_6H_4\begin{matrix}NO_2\ (2)\\NH_2\ (1)\end{matrix} \longrightarrow C_6H_4\begin{matrix}NO_2\ (2)\\N_2^+Cl^-\ (1)\end{matrix} \longrightarrow C_6H_4\begin{matrix}NO_2\ (2)\\NO_2\ (1)\end{matrix} + N_2$$

Phản ứng này cho phép điều chế những dẫn chất nitro hóa mà không thể thực hiện được bằng phương pháp nitro hóa trực tiếp.

h. Thế nhóm diazo bằng gốc aryl (phản ứng Gomberg - Bachmann):

Muối diazoni phản ứng với các hợp chất thơm không có khả năng kết hợp azo, trong dung dịch kiềm nước sẽ tạo thành hợp chất diaryl:

$$Ar{-}N_2^+X^- + Ar'H \xrightarrow[(H_2O)]{NaOH^*} Ar{-}Ar'$$

$(X = Cl, Br, OH, OCOCH_3)$; $^*CH_3COONa$

Phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc tự do. Khi có mặt nhóm thế ở hợp chất thơm (Ar'–H), phản ứng xảy ra ở vị trí ortho hoặc para so với nhóm thế.

i. Tác dụng với alcol:

Phản ứng của muối diazoni với alcol xảy ra theo nhiều hướng, tùy thuộc vào bản chất của alcol và muối diazoni. Ví dụ:

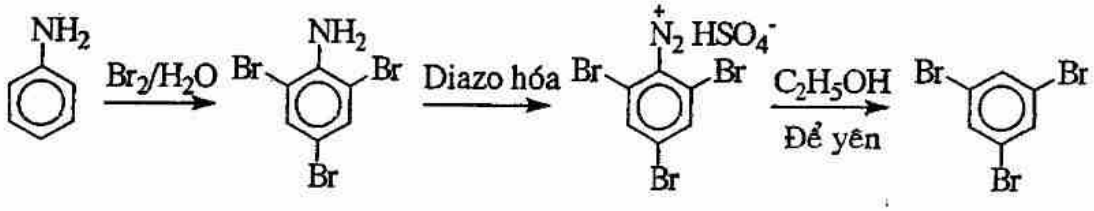
$$C_6H_5N_2^+HSO_4^- + C_2H_5OH \rightarrow C_6H_6 + N_2 + CH_3CHO + H_2SO_4$$

Phản ứng này được Griess tìm ra năm 1864. Sau đó (1887) Remsen thay muối diazoni sulfat bằng diazoni clorid thì được:

$$C_6H_5N_2^+Cl^- + C_2H_5OH \rightarrow \underset{(61\%)}{C_6H_5OC_2H_5} + \underset{(5\%)}{C_6H_6} + N_2 + HCl$$

Nếu thay C_2H_5OH bằng CH_3OH thì anizol (C_6H_5–O–CH_3) tạo ra đến 70%.

Nói chung, các muối diazoni mà trong phân tử có chứa các nhóm hút điện tử như Br, NO_2, khi cho tác dụng với alcol thì hydro sẽ thay thế nhóm diazo một cách dễ dàng.



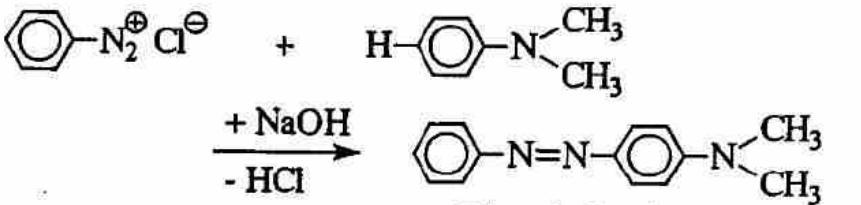
18.1.4.2. Phản ứng không loại nitơ

a. Phản ứng ghép đôi azo tạo phẩm màu

Đây là loại phản ứng quan trọng tạo ra thuốc nhuộm azo. Phản ứng này thường xảy ra với các hợp chất thơm có chứa các nhóm thế loại I đẩy điện tử mạnh như NH_2, NHR, NR_2, OH.

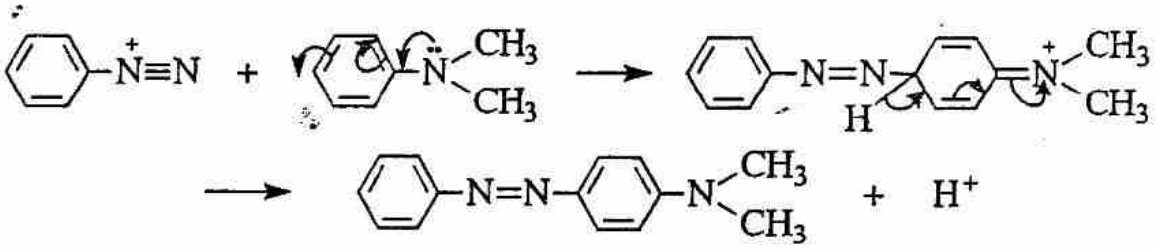
Muối diazoni ở nhiệt độ thấp (0-5°C) tác dụng với amin thơm và phenol tạo thành dẫn chất azo hóa (còn gọi là azoic) thường dùng làm thuốc nhuộm. Phản ứng này xảy ra với amin ở môi trường acid nhẹ (acid acetic) (pH = 5-7) hay trung tính, phản ứng chỉ xảy ra với phenol ở môi trường kiềm nhẹ. Nếu môi trường acid quá thì azoic có thể hoạt động nhưng arylamin lại tạo ra ion $C_6H_5\overset{+}{N}H_3$ không tham gia phản ứng thế tiếp được. Nếu môi trường kiềm quá (pH > 10) thì phenol có thể phản ứng còn diazoic dưới dạng diazotat $Ar–N=N-\overset{-}{O}\,\overset{+}{K}$ lại không tham gia phản ứng thế ái điện tử.

Với amin bậc 3, phản ứng xảy ra ở vị trí para đối với nhóm chức đó.

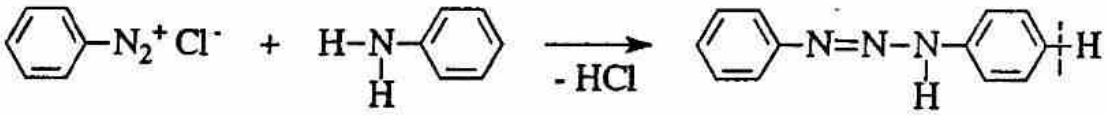


p-Dimethylamino azobenzen
(màu vàng bơ)

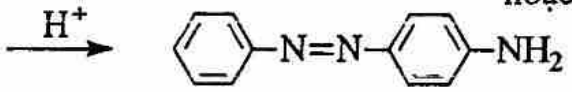
Cơ chế phản ứng này hiện chưa được giải thích một cách thỏa đáng. Nhiều tác giả đưa ra cơ chế tương tự với cơ chế phản ứng thế ái điện tử.



- Với amin bậc nhất và bậc hai, phản ứng tạo thành diazoamin, chất này không bền, chịu tác dụng của acid lại chuyển ra aminoazoic.

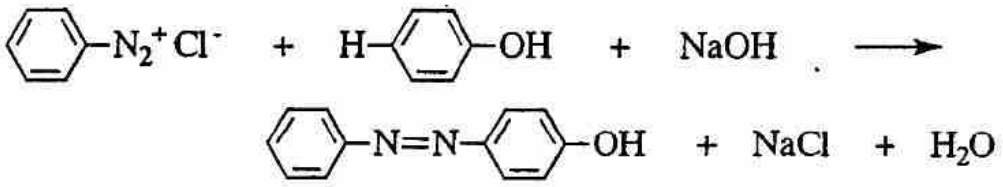


Diazoaminobenzen
hoặc: 1,3-diphenyl triazen



p-Amino azobenzen

- Với phenol, phản ứng xảy ra giống như amin bậc ba, nhưng trong môi trường kiềm.



Hydroxy azobenzen

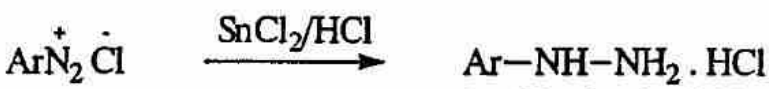
Amin bậc 3 và phenol thường phản ứng ở vị trí para, nếu vị trí đó đã bị thế thì phản ứng xảy ra ở vị trí ortho.

b. Phản ứng khử hóa:

Phản ứng khử muối diazoni khác nhau tuỳ thuộc độ mạnh yếu của tác nhân khử.

- Với tác nhân khử mạnh như Zn/HCl, Fe/HCl tạo thành amin:

- Với tác nhân khử yếu như $SnCl_2$/HCl, Na_2S tạo thành aryl hydrazin:



Aryl hydrazin (90%)

Diazoni sulfoacid cũng có thể khử đến phenylhydrazin với tác nhân khử là Zn và acid acetic.

$$[C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N]\ \bar{S}O_3Na + 2H \longrightarrow C_6H_5-NH-NH-SO_3Na$$

$$C_6H_5-NH-NH-SO_3Na + HOH \longrightarrow C_6H_5-NH-NH_2 + NaHSO_3$$

18.1.5. Ứng dụng

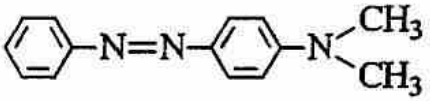
Hợp chất diazoic thường được dùng làm nguyên liệu trung gian để điều chế phẩm nhuộm azoic, nhiều hợp chất thơm mà ta không thể đạt được bằng phản ứng thế ái điện tử trực tiếp.

18.2. HỢP CHẤT AZOIC

Các hợp chất azoic có công thức tổng quát là: Ar–N=N–Ar

Nếu các hợp chất azo hóa mạch hở (như azomethan CH_3–N=N–CH_3) không bền vững thì dẫn chất azo hóa thơm bền vững hơn nhiều do sự liên hợp của nhóm azo với nhân thơm.

Có thể đọc tên azoic bằng cách thêm vần azo vào giữa hai tên hydrocarbon. Ví dụ:



Benzen azo p-dimethylaminobenzen
(p-dimethylamino azobenzen)

Người ta còn gọi tắt benzen azobenzen là azo benzen.

18.2.1. Phương pháp điều chế

18.2.1.1. Điều chế azoic có nhân thơm không hoạt hóa

- Muốn điều chế azoic đối xứng (ví dụ azobenzen) người ta thường khử nitro benzen ở môi trường kiềm (NaOH + Zn hay hỗn hống Na + alcol).

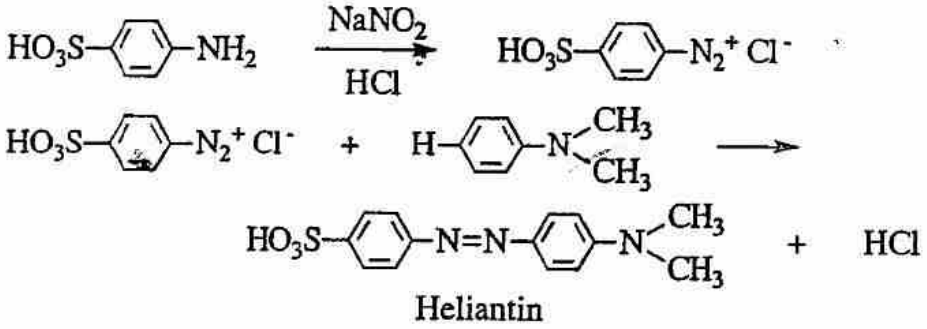
$$2C_6H_5-NO_2 \xrightarrow{8\,[H]} C_6H_5-N=N-C_6H_5 + 4H_2O$$

- Muốn điều chế azoic bất đối xứng, người ta ngưng tụ nitrosobenzen với arylamin ở môi trường acid acetic.

18.2.1.2. Điều chế azoic có nhân thơm hoạt hóa

Người ta thường dùng phản ứng ngưng tụ muối diazoni với phenol và amin thơm đã đề cập đến ở phần trên. Thông thường, ở nhân thơm diazoic người ta thêm nhóm $-SO_3H$ để dễ hoà tan phẩm màu tạo thành.

Ví dụ:



Heliantin

18.2.2. Tính chất vật lý

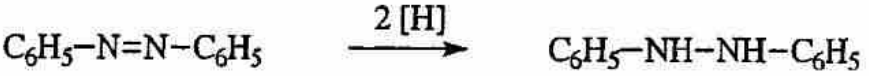
Azoic là chất rắn có màu, ít tan hoặc không tan trong nước. Có một số azoic đơn giản tồn tại dưới dạng đồng phân syn và anti.

syn-Azobenzen (hay cis) anti-Azobenzen (hay trans)

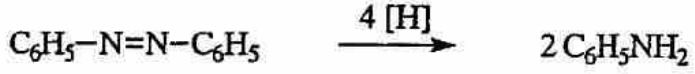
18.2.3. Tính chất hóa học

18.2.3.1. Hydro hóa

Với tác dụng của kẽm ở môi trường kiềm, liên kết đôi được bão hòa và azobenzen chuyển thành hydrazobenzen không màu.

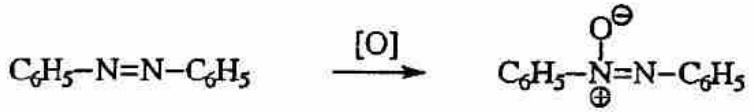


Nếu thay môi trường kiềm thành môi trường acid, phân tử có thể bị phân huỷ và thu được anilin.

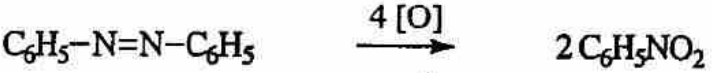


18.2.3.2. Oxy hóa

Với tác nhân oxy hóa nhẹ (như nước oxy già ở môi trường kiềm), azobenzen chuyển thành azo oxy benzen.



Các tác nhân oxy hóa mạnh (như kalipermanganat) có thể phân cắt phân tử để tạo thành nitrobenzen.



18.2.4. Ứng dụng

Phẩm màu azoic (hydroxy và aminoazoic) thường được dùng làm chỉ thị màu và thuốc nhuộm.

Chương 19

CÁC HỢP CHẤT MÀU

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cấu tạo chung của các phân tử chất hữu cơ có màu.

2. Trình bày được các chất điển hình của 3 loại chất màu: dẫn xuất của triphenylmethan, azoic và phenolphthalein.

Hợp chất màu là những chất có màu ở trạng thái rắn và trong dung dịch, tức là có khả năng truyền màu cho một chất nền.

Trong chương này, chúng ta sẽ xét đến vài khái niệm cơ bản về mối liên quan giữa sự hấp thụ ánh sáng, màu và cấu trúc phân tử. Sau đó sẽ khảo sát một số kiểu chất màu như: các nitrophenol, các chất màu amin là dẫn xuất của triphenylmethan, các chất màu azoic và các phthalein.

19.1. CÁC KHÁI NIỆM CƠ BẢN

Ánh sáng khi đi qua một chất thì được hấp thụ chọn lọc (tức là hấp thụ một số bước sóng nào đó). Bằng mắt thường, ta chỉ nhận được màu của tia không hấp thụ. Tia hấp thụ và tia không hấp thụ hợp lại thành ánh sáng trắng.

Sau đây là độ dài sóng của phần quang phổ trông thấy tương ứng với màu của tia hấp thụ và màu trông thấy.

Bảng 19.1. Độ dài sóng và màu

Độ dài sóng λ (nm)	Màu của tia hấp thụ	Màu trông thấy
400 - 435	Tím	Vàng lục
435 - 480	Xanh lam	Vàng
480 - 490	Xanh lá cây	Da cam
490 - 500	Lục xanh	Đỏ
500 - 560	Lục	Nâu
560 - 580	Xanh vàng	Tím
580 - 595	Vàng	Xanh
595 - 605	Da cam	Xanh lục
605 - 750	Đỏ	Lục xanh

Sự chuyển dịch vùng hấp thụ từ bước sóng ngắn đến bước sóng lớn hơn, nghĩa là chuyển màu từ vàng đến xanh lá cây (màu đậm dần) hay gọi là sự chuyển dịch bathocrom. Hiện tượng chuyển dịch ngược lại về phía sóng ngắn gọi là sự chuyển dịch hypsocrom.

Màu của một chất không chỉ phụ thuộc vào sự hấp thụ chọn lọc bước sóng của ánh sáng mà còn phụ thuộc vào cường độ ánh sáng hấp thụ.

Thước đo cường độ màu của các dung dịch có màu là hệ số hấp thụ phân tử theo công thức:

$$\varepsilon = \frac{D}{lC}$$

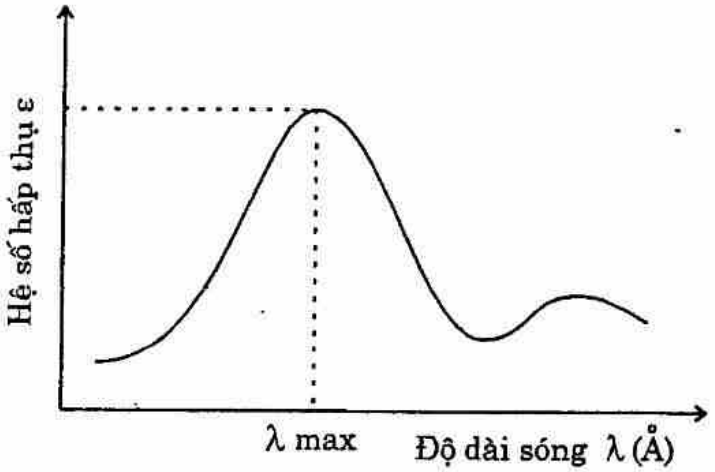
Trong đó: D: mật độ quang.

l: chiều dày lớp chất hấp thụ (cm).

C: nồng độ chất hấp thụ (mol/l).

Người ta thường biểu thị nét đặc trưng vật lý của tính chất màu đối với các chất có màu bằng đường cong hấp thụ.

Ví dụ: sơ đồ sau đây biểu thị đường cong hấp thụ của thuốc nhuộm azo trong alcol.



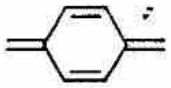
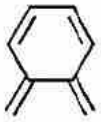
19.1.1. Các thuyết về màu sắc

19.1.1.1. Thuyết Cromopho về các hợp chất hữu cơ có màu

Theo thuyết này thì màu của hợp chất là do trong phân tử có những nhóm chứa nối đôi. Ví dụ: $>C=C<$; $-N=N-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$; $-NO_2$ những nhóm này gọi là cromopho (nhóm mang màu). Ngoài ra, muốn tăng cường độ của màu và đậm màu thì trong phân tử, ngoài nhóm cromopho phải có những nhóm sau: $-NH_2$, -OH, -OR gọi là nhóm auxocrom (nhóm tăng màu). Nhóm auxocrom gây nên ái lực của các chức thuốc nhuộm với sợi động và thực vật. Không có ái lực này thì hợp chất màu không phải là thuốc nhuộm.

19.1.1.2. Sơ lược thuyết quinoid

Theo thuyết này thì đại đa số hợp chất màu đều cấu tạo quinoid.

 hay 

Thuyết quinoid được dùng rất phổ biến. Cho đến nay, công thức của nó thường được dùng để biểu thị cấu tạo của thuốc nhuộm.

19.1.1.3. Thuyết màu hiện đại

Tia sáng truyền đi một năng lượng E và E biến đổi tùy theo độ dài sóng.

$$E = h.\frac{c}{\lambda}$$

Trong đó: c: tốc độ ánh sáng.

h: hằng số Plank.

Tác dụng của một tia sáng lên phân tử hữu cơ thể hiện ở sự hấp thụ một phần năng lượng E tương ứng với sự chuyển một điện tử về mức năng lượng cao. Ví dụ: sự chuyển điện tử từ một orbital liên kết đến một orbital phản liên kết π^*. Sự khác nhau của các mức năng lượng giữa các orbital liên kết và phản liên kết trong hệ liên hợp là nhỏ hơn trong các orbital π riêng rẽ. Sự liên hợp làm cho việc chuyển điện tử dễ dàng hơn. Như vậy, bức xạ UV có độ dài sóng ngắn (năng lượng cao) tác động đến các điện tử π của hệ các nhóm chưa no riêng rẽ. Trong khi đó, ở vùng khả kiến (400-800 nm), bức xạ năng lượng thấp chỉ tác dụng lên các điện tử giải tỏa mạnh hơn, như những hệ có liên kết đôi liên hợp. Hiện tượng chung về cảm giác màu sắc là liên quan đến sự thu nhận một vùng nào đó của phổ do mắt người. Sự hấp thu màu sắc của phổ khả kiến bởi một chất sẽ cho chất đó một màu sắc được gọi là màu bổ sung.

Tóm lại, chất hữu cơ hấp thụ năng lượng để chuyển điện tử về mức năng lượng cao. Với các điện tử khác nhau thì sự hấp thụ năng lượng cũng khác nhau. Trong trường hợp kích thích điện tử σ, đòi hỏi phải dùng năng lượng lớn, như vậy λ nhỏ, tương ứng với bước sóng ở vùng tử ngoại mắt ta không nhìn thấy được. Khi kích thích điện tử π của hợp chất chứa nối đôi cần năng lượng bé hơn so với trường hợp kích thích điện tử σ. Đối với hợp chất có chứa nối đôi liên hợp thì việc kích thích điện tử càng dễ dàng.

Các hợp chất chứa hệ nối đôi liên hợp thường hấp thụ năng lượng bé (ứng với quang phổ vùng trông thấy) nên ta thấy chúng có màu.

19.1.2. Nhóm mang màu

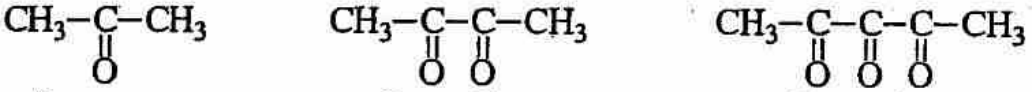
Màu sắc của một phân tử là do sự có mặt của những nhóm chức không no gọi là nhóm mang màu. Ví dụ:

$-NO_2$	Nhóm nitro
$-N=O$	Nitroso
$-N=N-$	Azo
$>C=O$	Nhóm carbonyl
$>C=C<$	Ethylenic

Nếu chỉ có một nhóm mang màu thì không đủ để xuất hiện màu sắc: nó hấp thụ trong vùng UV nhưng phải liên hợp với những nhóm mang màu khác để phân tử có màu. Sự có mặt nhóm mang màu liên hợp làm dễ dàng chuyển hấp thu cực đại về phía sóng dài và mạnh hơn (hiệu ứng bathocrom), tức là về vùng phổ khả kiến. Số nhóm mang màu nhiều hay ít ảnh hưởng tới sự xuất hiện màu sắc khác nhau.

Ví dụ: công thức chung $C_6H_5-(CH=CH)_n-C_6H_5$ ứng với những chất không màu có n = 0,1, 2; màu vàng có n = 3; màu cam n = 6 và màu tím đậm n = 11.

Chất propanon là không màu, nhưng butandion có màu vàng và pentatrion có màu vàng cam:



Propanon Butandion Pentatrion

19.1.3. Nhóm tăng màu (nhóm trợ màu)

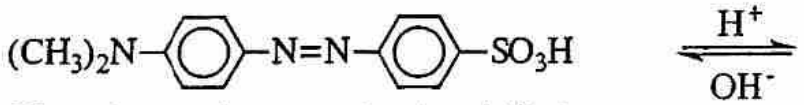
Hợp chất có màu muốn trở thành thuốc nhuộm thì phải hấp thụ λ ở vùng trông thấy và cường độ hấp thụ phải lớn. Muốn có cường độ hấp thụ lớn thì trong phân tử phải có những nhóm gây nên sự chuyển dịch điện tử mạnh, gây nên sự phân cực trong phân tử hoặc phải có những nhóm có thể tác dụng với proton hay hydroxyl (H^+, OH^-) để hình thành những ion tích điện.

Như vậy, với quan điểm hiện đại (quan điểm điện tử) nhóm mang màu là hệ thống nối đôi liên hợp. Sự hấp thụ ánh sáng do các nhóm mang màu gây ra không lớn lắm, do đó chất đó chưa thể là thuốc nhuộm. Trong phân tử thuốc nhuộm phải có những nhóm trợ màu, đó là những nhóm mang tính acid hoặc base có khả năng tồn tại ở dạng ion hóa hoặc bị phân cực mạnh. Các nhóm này thường được gắn ở hai đầu phân tử của thuốc nhuộm để tạo ra quá trình đẩy và hút điện tử. Kết quả là điện tích ion hoặc điện tích nhóm phân cực ở một mức độ nào đó phân bố đều khắp hệ thống liên hợp.

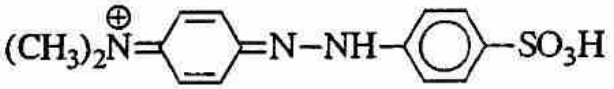
Ví dụ: trong trường hợp nhân thơm có nhóm mang màu C hút điện tử thì sự giải tỏa điện tử thường không đủ để làm xuất hiện màu mà cần phải có mặt một nhóm tăng màu A đẩy điện tử đến nhân thơm và làm xuất hiện màu.

Nhóm tăng màu

Màu của một chất phụ thuộc rất lớn vào độ pH. Ví dụ: methyl da cam:



Vàng da cam (trong môi trường kiềm)



Đỏ (trong môi trường acid)

Phân tử có màu phải chứa những nhóm sau:

- Một nhóm hút điện tử (-M): nhóm mang màu.
- Một hệ thơm: nhân benzen.
- Một nhóm đẩy điện tử (+M): nhóm tăng màu (thường là nhóm –OH, –N<).

19.1.4. Sự hòa tan và khả năng nhuộm

19.1.4.1. Thuốc nhuộm

Một phân tử có màu chỉ là phẩm nhuộm khi nó hòa tan. Sự hòa tan là do nhóm acid hoặc base có khả năng tạo muối. Các nhóm này có thể là nhóm tăng màu (–OH hoặc –N<) hoặc một nhóm không có tính chất tăng màu được liên kết với phân tử chất màu (–COOH; $-SO_3H$), nhóm này không tác động đến việc xuất hiện màu của hợp chất mà làm cho chất dễ tan.

Thuốc nhuộm là ion hay phân tử phân cực mạnh chứa hệ thống nối đôi liên hợp (nhóm chứcC=C, N=N, C=O... nhóm cromopho), trong hai đầu phân tử hay ion phải có hai nhóm hút và đẩy điện tử để gây nên sự chuyển dịch điện tử trong phân tử.

Hiện có nhiều định luật bán thực nghiệm về màu đậm hay nhạt của thuốc nhuộm.

Ví dụ:

- Màu đậm khi mạch liên hợp (hệ thống nối đôi) dài.
- Mức độ chuyển dịch của điện tử nhóm trợ màu lớn thì màu đậm.
- Sự cân đối mật độ điện tử trong ion hay phân tử, sự phân bố ion tích điện hay điện tích giữa nhóm mang màu và nhóm trợ màu bằng nhau thì màu đậm. Nếu biến động sự cân đối mật độ điện tử thì làm cho màu nhạt.
- Ngoài ra, theo cơ học lượng tử của lý thuyết hấp thụ ánh sáng, khi cấu tạo nhóm trợ màu và hệ thống nối đôi liên hợp nằm trên cùng một mặt phẳng thì màu trở nên đậm, trường hợp trái lại thì màu nhạt.

19.1.4.2. Các loại thuốc nhuộm và hóa chất cơ bản trong ngành nhuộm

Phương pháp đưa chất màu lên sợi hay vải, đó là quá trình quan trọng có ý nghĩa quyết định cho việc áp dụng một hợp chất hữu cơ nào đó làm phẩm nhuộm.

Người ta thường sử dụng các chất khác nhau để sản xuất sợi nên cần nhiều phương pháp nhuộm và nhiều loại phẩm nhuộm. Những chất không phân cực như polypropylen, đến những chất phân cực trung bình như bông vải và cuối cùng là những chất phân cực như len. Tuỳ theo tính chất của sợi mà người ta dùng các loại phẩm nhuộm khác nhau.

Trong quá trình nhuộm, điều cần thiết là phẩm nhuộm phải thấm sâu, phẩm nhuộm phải đi vào bên trong sợi vải, phải giữ phẩm nhuộm trên sợi vải cho chắc.

Sau đây là một số phẩm nhuộm đang được dùng phổ biến:

1. Phẩm nhuộm chứa các nhóm phân cực:

Trong phân tử thuốc nhuộm có chứa các nhóm aminosulfonic thường làm gia tăng khả năng bền vững đối với quá trình giặt, tẩy, rửa vì các phẩm nhuộm tương tác với các nhóm phân cực trong sợi. Phẩm nhuộm loại này rất thích hợp với tơ lụa, len vì chúng là những polypeptid chứa nhiều nhóm phân cực mạnh.

Ví dụ: hợp chất 2,4-dinitro-1-napthol là một acid, sử dụng để nhuộm len, lụa.

2. Phẩm nhuộm phân tán:

Là loại thuốc nhuộm không tan trong nước, nhưng phân tán trong sợi. Có tác dụng tốt đối với nhiều loại sợi có độ phân cực trung bình hay kém phân cực. Người ta sử dụng phẩm nhuộm phân tán dưới dạng huyền phù. Trong quá trình nhuộm, sự hấp phụ thuốc nhuộm đối với sợi thường chậm, để tăng nhanh quá trình đó thường thực hiện nhuộm ở nhiệt độ cao, sử dụng áp suất.

Ví dụ: loại phẩm nhuộm điển hình dưới dạng phân tán là:

1-Amino-4-hydroxy anthraquinon

3. Phẩm nhuộm hiện màu:

Trong nhiều trường hợp, người ta thu được màu rất bền, đẹp bằng cách điều chế phẩm nhuộm ngay trên sợi bằng phản ứng ghép azo.

Vải được tẩm dung dịch β-napthol trong kiềm. Khi nhúng vải vào dung dịch p-nitrobenzen diazonium clorid ở nhiệt độ 0-5°C thì thu được phẩm đỏ azo.

4. Phẩm nhuộm cầm màu:

Để màu bền khi giặt, người ta sử dụng phương pháp dùng các hydroxyd kim loại để tạo ra liên kết giữa vải và phẩm nhuộm.

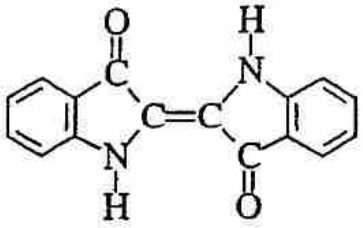
Phẩm nhuộm có chất cầm màu để nhuộm bông, len, lụa, quá trình nhuộm khá phức tạp. Các thuốc nhuộm cầm màu thường có nhóm phenol mang tính acid và một vài nhóm hút điện tử như nhóm carbonyl.

Nhiều muối kim loại được dùng làm chất cầm màu, thông dụng hơn cả là các muối nhôm, sắt, crom.

5. Phẩm nhuộm hoàn nguyên:

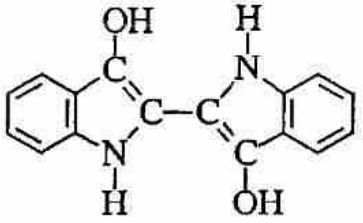
Loại thuốc nhuộm này được chuyển thành dạng tan, sau đó hình thành thuốc nhuộm không tan trên sợi. Sử dụng chất khử để chuyển thuốc nhuộm ở dạng tan. Tái sinh phẩm nhuộm bằng cách oxy hóa.

Ví dụ: indigo:



Chàm (Indigo)
không tan trong nước)

Dưới tác dụng của chất khử natri dithionit ($Na_2S_2O_4$) phẩm chàm bị khử, chuyển thành dạng leuco không màu.



Leuco indigo
tan trong nước, không màu

(trong môi trường kiềm OH → ONa)

Hợp chất leuco thấm vào sợi bông. Sau đó dùng oxy của không khí oxy hóa dạng leuco chuyển thành indigo có màu xanh trên vải, sợi.

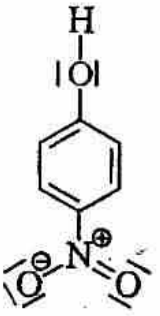
Các loại thuốc nhuộm hoàn nguyên rất bền màu.

19.2. CÁC NITRO PHENOL

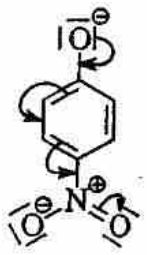
Các phương pháp điều chế và hóa tính của hợp chất này đã được nghiên cứu trong các chương trước, ở đây chỉ khảo sát màu và khả năng tạo màu.

Nhóm nitro là nhóm mang màu nhưng một mình nó không thể làm xuất hiện màu: như nitrobenzen là chất không màu, nếu gắn thêm một nhóm tăng màu –OH vào phân tử nitrobenzen sẽ làm xuất hiện màu. Các nitrophenol đều có màu ở trạng thái rắn và màu này tăng trong dung dịch kiềm.

- Khi p-nitrophenol không ở dưới dạng muối thì nhóm tăng màu còn cặp điện tử p trên nguyên tử oxy (hiệu ứng +M):



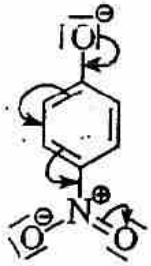
– Ở dạng phenat, đôi điện tử của nhóm tăng màu có thể đẩy vào nhân gây ra sự giải toả điện tử lớn hơn:



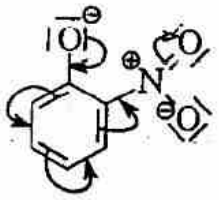
Chú ý:

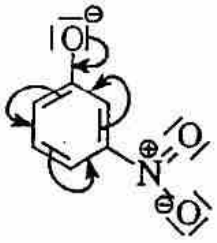
– Trong dung môi khan ít ion hoá, các nitro phenol cho dung dịch không màu hoặc màu nhạt.

– Trong ba hợp chất nitrophenol thì đồng phân meta cho màu yếu hơn (do tạo muối), sự liên hợp ở đây không mạnh bằng các đồng phân ortho và para. Hiệu ứng +M của nhóm phenat không ảnh hưởng đến nhóm NO_2 ở vị trí meta:



Sự liên hợp hoàn toàn





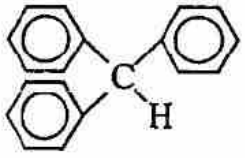
Nhóm NO_2 không tham gia liên hợp

19.3. CÁC CHẤT MÀU CHỨA NHÓM AMIN DẪN XUẤT CỦA TRIPHENYL METHAN

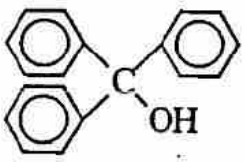
Nhóm này gồm các dẫn xuất amin hóa của triphenyl methan được sử dụng dưới dạng muối.

19.3.1. Cấu trúc

Triphenyl methan và alcol tương ứng của nó (triphenyl carbinol) là những chất không màu:



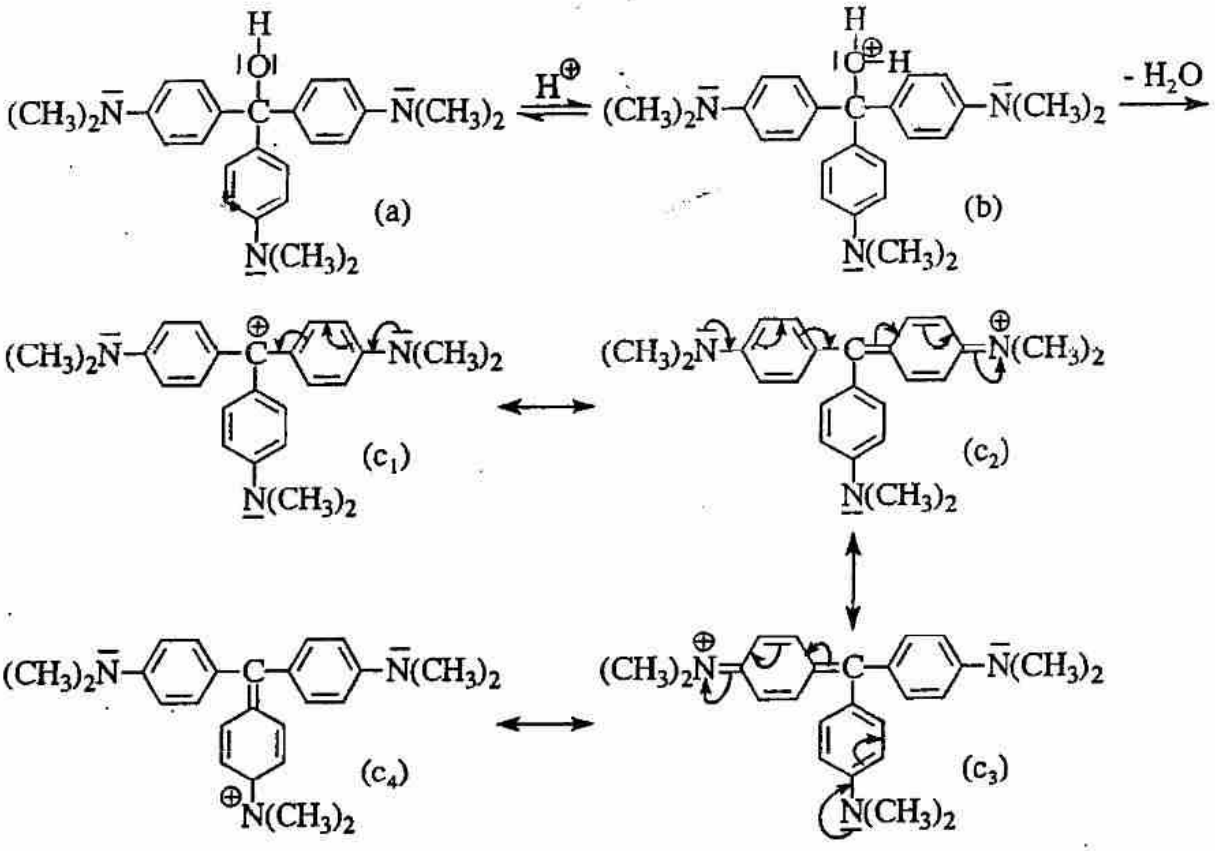
Triphenyl methan



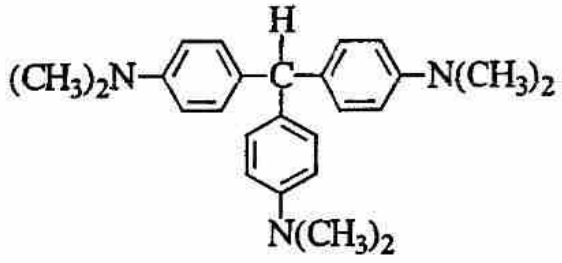
Triphenyl carbinol

Khi triphenyl carbinol chứa một hay nhiều nhóm chức amin thì dẫn xuất đó gọi là base carbinolic và không có màu (a).

Trong môi trường acid, nhóm –OH bậc 3 được proton hóa (b) và dehydrat hóa, tạo ra một carbocation, trong đó điện tích dương được giải tỏa mạnh bởi hiện tượng mesome (C1, C2, C3, C4).



Ở đây sự mesome dễ dàng vì có hiệu ứng +M của các nhóm amin (nhóm tăng màu). Sự có mặt của nhóm hydroxyl alcolic là cần thiết cho việc xuất hiện điện tích dương. Các dẫn xuất tương ứng của triphenyl methan trong đó thiếu chỗ tấn công của proton, là những chất không màu, được gọi là các base không màu.

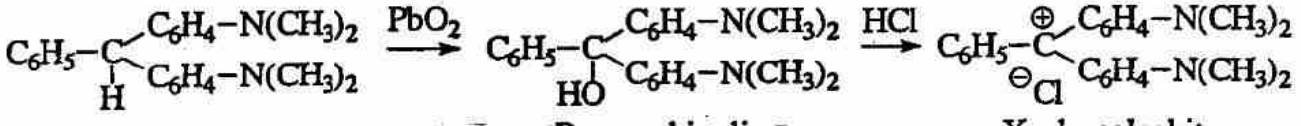


Base không màu của (leucobase) tím gentian

19.3.2. Phương pháp điều chế

Các chất màu loại này thường được điều chế qua ba giai đoạn sau đây:

- Tổng hợp base không màu bằng cách ngưng tụ benzaldehyd với dimethylanilin.
- Oxy hóa base không màu thành base carbinol với tác nhân oxy hóa nhẹ (PbO_2).
- Tạo muối với acid mạnh (HCl).



Base carbinolic

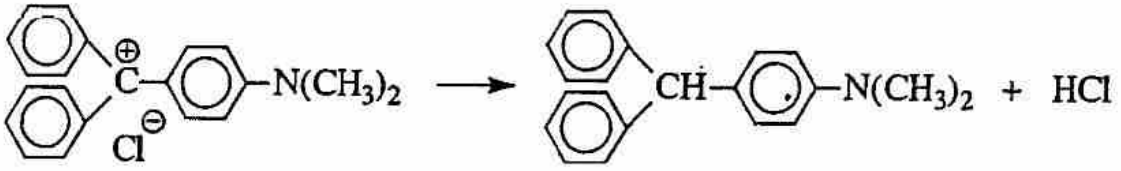
Xanh malachit

19.3.3. Tính chất

- Các chất màu ở dạng dung dịch thay đổi theo pH.

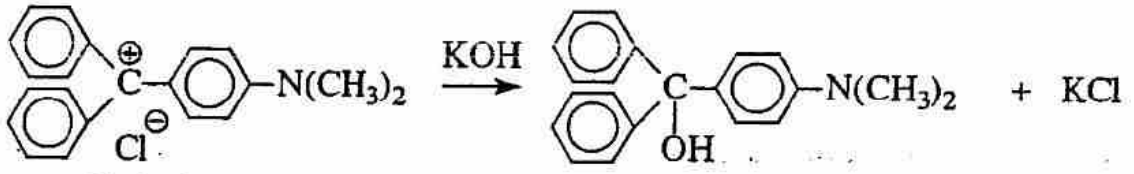
Ví dụ: tím methyl có màu tím ở pH > 6, màu xanh lá cây ở pH = 5 → 2 và màu vàng ở pH < 0,5.

- Khi hydro hóa, chất màu sẽ tạo ra một base không màu:



Chất màu — Base không màu

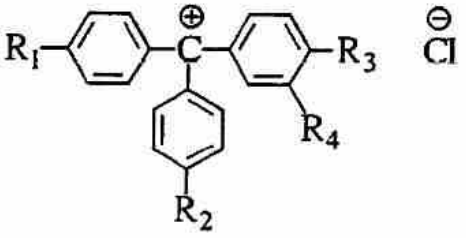
- Nếu một base mạnh tác dụng với chất màu sẽ tạo ra base carbinolic không màu:



Chất màu — Base carbinolic

19.3.4. Chất điển hình

Các chất màu dẫn xuất của triphenyl methan có công thức chung:



Dưới đây là công thức của một số chất điển hình:

	R_1	R_2	R_3	R_4
Parafuchsin	NH_2	NH_2	NH_2	H
Fuchsin	NH_2	NH_2	NH2	CH_2
Tím gentian	$N(CH_3)_2$	$N(CH_3)_2$	$N(CH_3)_2$	H
Xanh malachit	H	$N(CH_3)_2$	$N(CH_3)_2$	H

Tím methyl là một hỗn hợp của các dẫn xuất tetramethyl hóa, pentamethyl hóa và hexamethyl hóa.

19.3.5. Ứng dụng

Fuchsin được sử dụng trong vi trùng học để nhuộm Gram. Các chất màu được sử dụng để điều chế mực và làm chất chỉ thị đo pH. Trong y học, chúng thường được dùng trong khoa da.

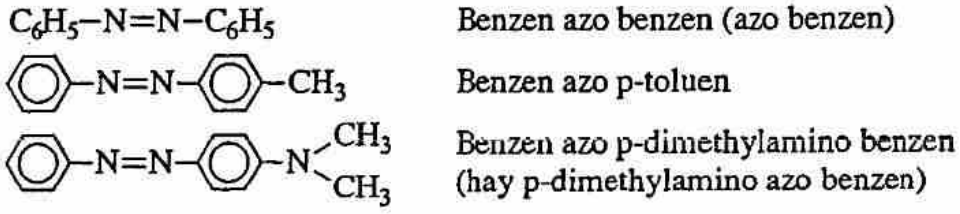
19.4. CHẤT MÀU AZOIC

19.4.1. Định nghĩa

Chất màu azoic là hợp chất mang nhóm chức –N=N– liên kết với hai nhân thơm. Ar–N=N–Ar'

19.4.2. Danh pháp

Người ta thường thêm chữ azo vào giữa hai gốc thơm.

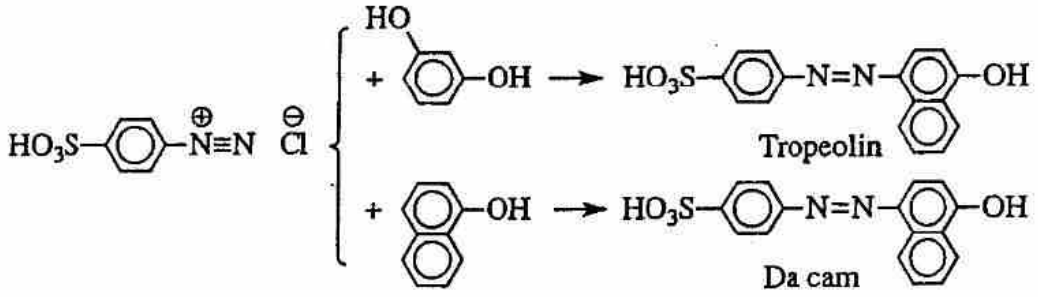


Các chất màu azoic được gọi theo tên thường dùng (Heliantin...).

19.4.3. Phương pháp điều chế

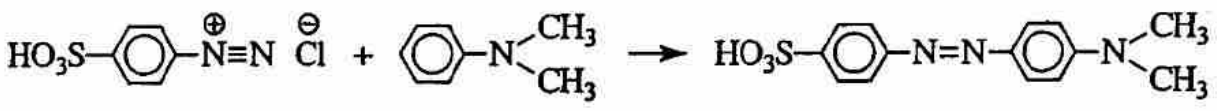
Các phẩm màu azoic được điều chế bằng phản ứng ghép đôi muối diazoni với phenol hoặc arylamin như đã trình bày ở mục 18.1.4.2.

19.4.3.1. Tổng hợp hydroxyazoic



Ở ví dụ trên, người ta sử dụng diazoic của acid sulfanilic $HO_3S–C_6H_4–NH_2$ để điều chế phẩm màu tan. Phản ứng ngưng tụ được tiến hành trong môi trường kiềm.

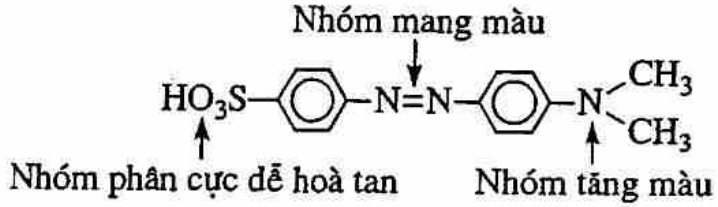
19.4.3.2. Tổng hợp aminoazoic



Phản ứng ngưng tụ tiến hành trong môi trường acid, trung tính hoặc kiềm nhẹ.

19.4.4. Cấu trúc của chất màu azoic

- Nhóm mang màu –N=N– liên hợp với 2 nhân thơm làm phân tử azobenzen có màu vàng da cam nhưng chất này không tan trong nước nên không có khả năng nhuộm màu.
- Nhóm tăng màu (trợ màu): thường là nhóm phenol hoặc amin. Tùy theo sự có mặt của nhóm này mà dùng phương pháp điều chế azoic hợp lý. Các nhóm này làm tăng đậm độ màu của phân tử và tăng độ tan vì tạo các phenat kiềm.
- Nhóm phân cực: thường là nhóm $-SO_3H$ và nhóm –COOH. Nhóm này làm tăng độ tan của chất do tạo thành muối.



19.4.5. Tính chất

19.4.5.1. Độ phân cực

Các hydroxy azoic (tropeolin, da cam) là những phẩm màu acid (hay anionic), các chất này tan trong nước nhờ tạo muối ở môi trường kiềm của nhóm $-SO_3H$ (nhóm phân cực) và của nhóm –OH (nhóm tăng màu).

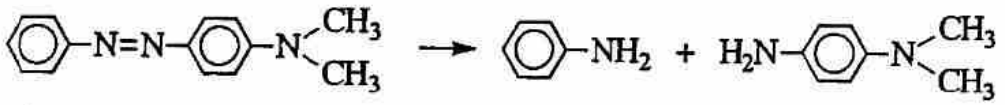
Các amino azoic (như heliantin) có nhóm acid làm tăng độ tan ($-SO_3H$) và nhóm tăng màu bazic ($-N(CH_3)_2$). Đây là những chất lưỡng tính, có tính base yếu của các arylamin và là những chất màu acid.

19.4.5.2. Sự chuyển màu và pH

Các azoic là những chỉ thị màu: heliantin chuyển từ đỏ → vàng khi pH tăng (bước chuyển ở khoảng pH = 4).

19.4.5.3. Hydrogen hóa

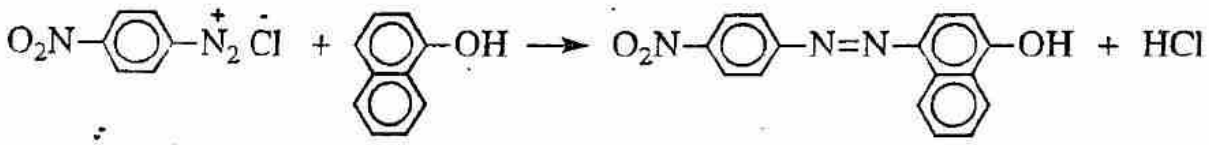
Các kim loại trong môi trường acid sẽ làm mất màu do phân tử bị cắt đứt.



19.4.6. Ứng dụng

Các chất màu azoic được sử dụng làm chất chỉ thị màu. Chúng được dùng để nhuộm sợi thiên nhiên như bông và gắn vào sợi thiên nhiên nhờ những nhóm phân cực.

Với các azoic ít tan, người ta dùng phương pháp tổng hợp chất màu ngay trên sợi. Sợi được nhúng vào dung dịch phenol (nhúng lần 1) rồi sấy khô. Sau đó nhúng sợi vào dung dịch muối diazoni (nhúng lần 2) và phản ứng thực hiện ngay trên sợi.

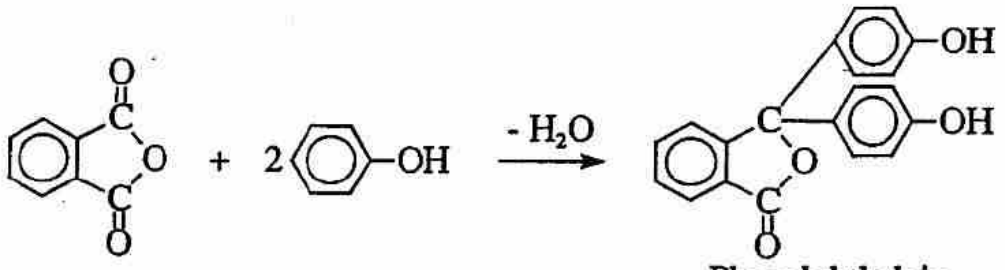


(Nhúng lần 2) (Nhúng lần 1)

19.5. PHTHALEIN

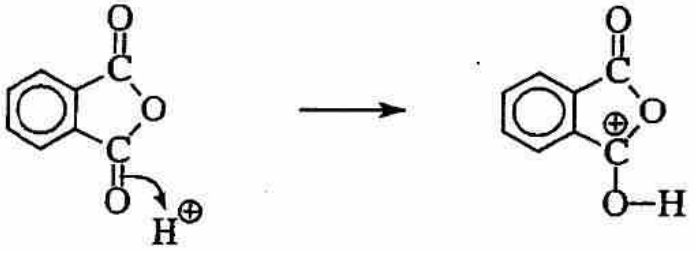
19.5.1. Điều chế

Các phthalein được điều chế bằng phản ứng ngưng tụ anhydrid phthalic với các phenol khác nhau trong môi trường acid.



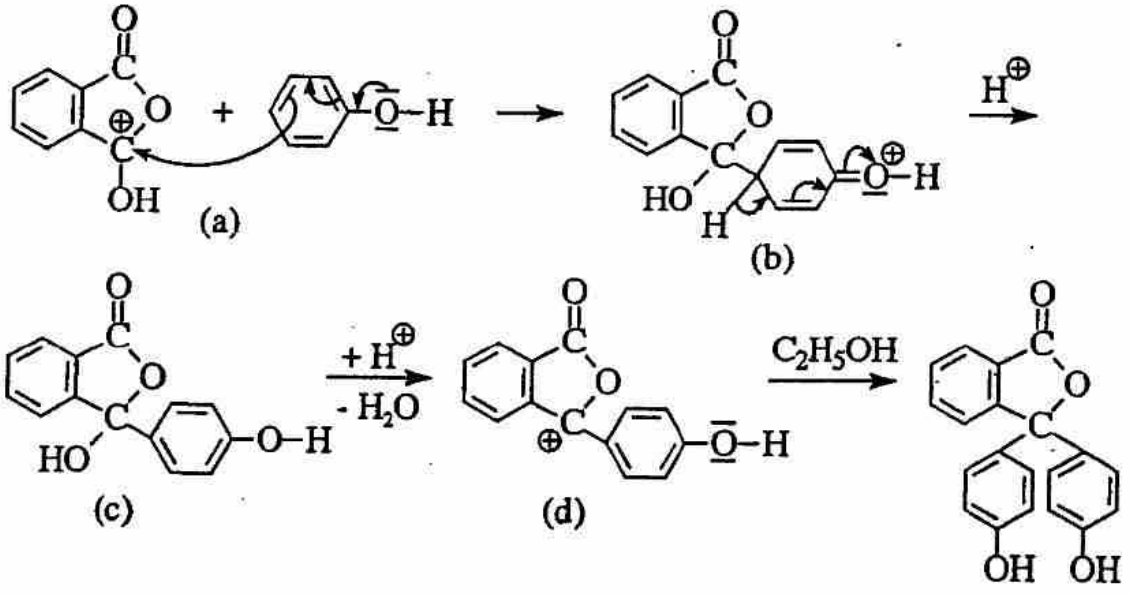
Phenolphthalein

Anhydrid phthalic bị phân cực do H_2SO_4:

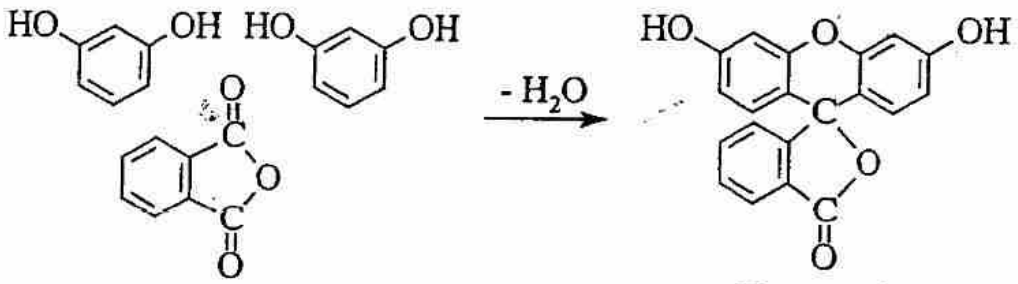


Sự phân cực do proton acid

Carbocation (a) tấn công phenol ở vị trí para tạo ra các trung gian (b) và (c). Chất này proton hóa, mất nước và chuyển thành carbocation mới (d). Sau đó carbocation (d) tấn công vào phân tử phenol thứ 2 theo cùng một cơ chế (S_E).



Fluorescein được tổng hợp từ resorcinol cũng theo cơ chế trên. Phản ứng bao gồm dehydrat hóa hai phân tử resorcinol.

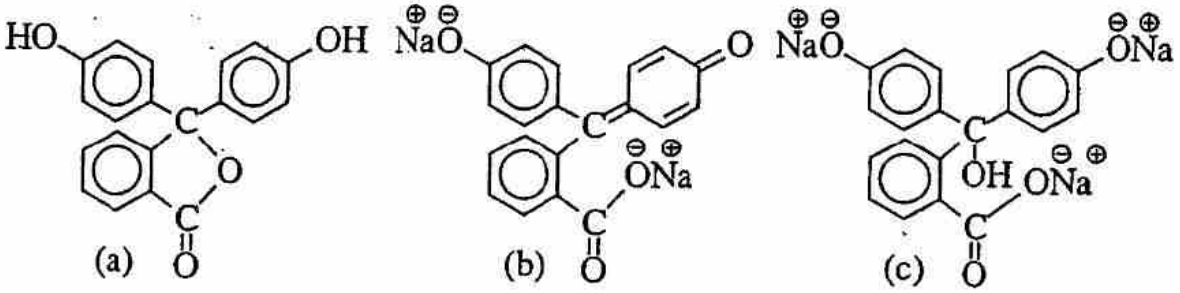


Fluorescein

19.5.2. Cấu trúc

Phenolphthalein tồn tại dưới nhiều dạng:

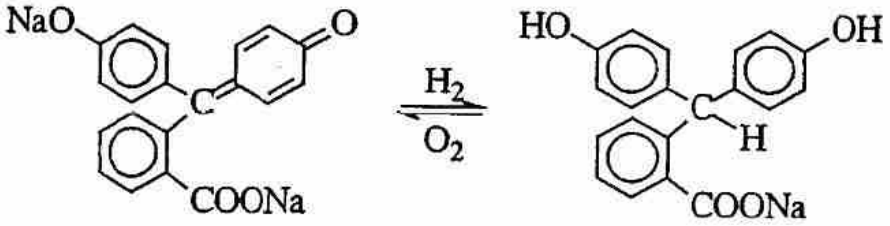
- Chất rắn không màu (công thức a), ít tan trong nước, tan trong alcol.
- Dianion (b) có màu đỏ trong dung dịch kiềm (pH khoảng 8,5).
- Trianion (c) không màu trong dung dịch kiềm mạnh (pH > 10).



Người ta nhận thấy dạng (b) và (c) giống cấu trúc của chất màu dẫn xuất triphenylmethan có nhóm –OH phenol là nhóm tăng màu.

Dạng (c) tương tự như base carbinolic không màu là những chất màu amin hóa dẫn xuất của triphenyl methan.

Như tất cả các chất màu, các phenolphthalin bị khử (Zn/môi trường kiềm) thành base không màu và bị oxy hóa thành dạng có màu.



Dạng có màu

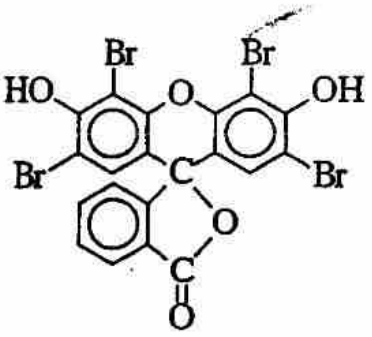
Dạng base không màu

19.5.3. Ứng dụng

Phenolphthalin là chỉ thị màu để đo pH. Nó được dùng làm thuốc nhuận tràng trong điều trị.

Fluorescein được dùng làm chất chỉ thị trong phân tích. Khi tác dụng với brom sẽ tạo thành Eosin có màu hồng.

Hồng bengal là dẫn chất tetraiod của fluorescein được sử dụng trong kỹ thuật hóa sinh.



Eosin

Chương 20

LIPID

MỤC TIÊU

1. *Nêu được định nghĩa và phân loại lipid.*
2. *Trình bày được đặc điểm cấu tạo và tính chất chung của các loại acid béo có trong các chất lipid.*
3. *Viết được công thức cấu tạo và trình bày được bốn hóa tính cơ bản của chất béo (triglycerid).*
4. *Trình bày được cấu tạo của một số lipid phức tạp.*
5. *Nêu được ý nghĩa và ứng dụng của lipid trong công nghiệp và ngành Dược.*

20.1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

20.1.1. Định nghĩa

Lipid là các hợp chất hữu cơ có trong động vật và thực vật, có thành phần cấu tạo khác nhau, thường là các ester của acid béo và đôi khi là các dẫn xuất khác (amid) của acid béo. Các tính chất vật lý chung của lipid là không tan trong nước, tan trong các dung môi hữu cơ như benzen, ether, cloroform; không bay hơi và có độ nhớt cao.

20.1.2. Phân loại

Có thể chia lipid thành 2 loại:

a. Lipid đơn giản: là các ester của acid béo với các alcol khác nhau.

Có thể nêu 3 nhóm lipid đơn giản chính là:

- Triglycerid (chất béo) là ester của các acid béo với glycerol.
- Cerid là ester của acid béo với các monoalcol có phân tử lượng cao.
- Sterid là ester của các acid béo với cholesterol.

b. Lipid phức tạp: là loại lipid mà khi thủy phân tạo thành các acid béo, alcol và các chất khác.

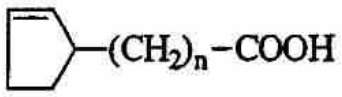
Có thể nêu các nhóm lipid phức tạp chính sau đây:

- Phospholipid là lipid mà phân tử có chứa các yếu tố cấu trúc của acid béo, alcol, một gốc acid phosphoric và thường có thêm các base N; trong đó glycerophospholipid có thành phần alcol là glycerol và sphingophospholipid có thành phần alcol là sphingosin.
- Glycolipid (Glycosphingolipid) là lipid có các thành phần cấu tạo là acid béo, sphingosin và monosaccharid.

20.2. ACID BÉO

- Khi thủy phân các chất béo, ta thu được các acid béo khác nhau từ 4 đến 26 carbon. Trừ một vài trường hợp ngoại lệ, các acid béo đều là acid monocarboxylic có cấu tạo mạch thẳng và số chẵn nguyên tử carbon (số chẵn này là kết quả tự nhiên của sinh tổng hợp chất béo). Thường gặp các acid béo có từ 12 - 20 C.

Các acid béo bao gồm các acid béo no và chưa no (có 1, 2, 3, 4 dây nối đôi) (xem các ví dụ ở Bảng 20.1), có thể gặp các acid béo alcol; ví dụ: acid ricinoleic trong dầu thầu dầu (Bảng 20.1) hoặc các acid béo vòng; ví dụ: các acid cyclopentenic có trong dầu đại phong tử có công thức sau đây:



n = 10 Acid hydnocarpic

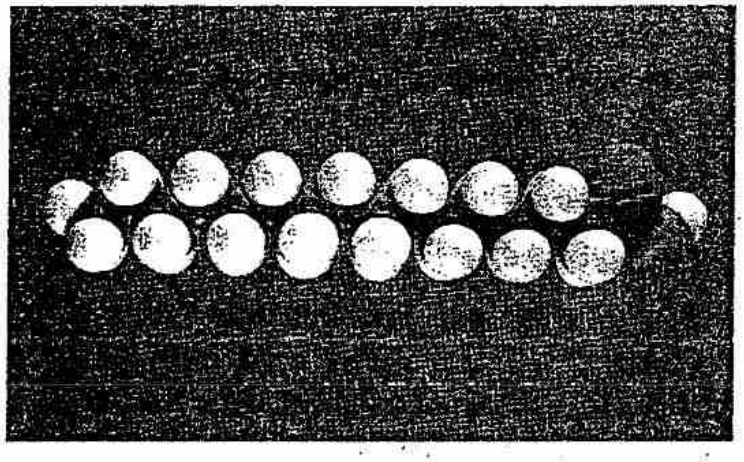
n = 12 Acid chaulmoogric

n = 14 Acid hormelic

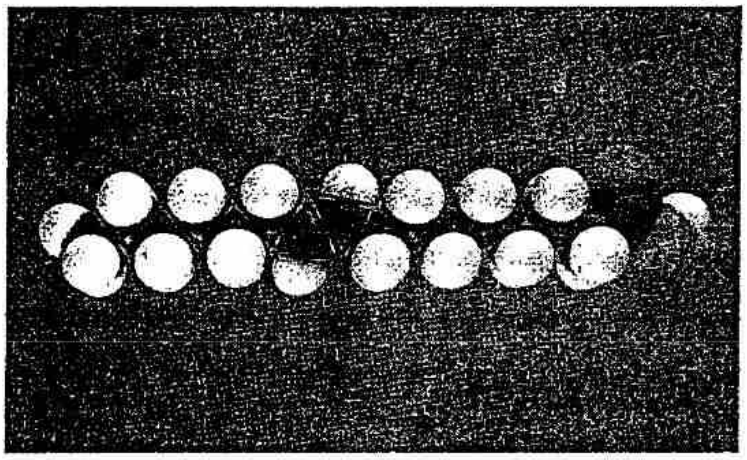
Bảng 20.1. Một số acid béo thường gặp

Tên	Số carbon	Cấu tạo	Điểm chảy (°C)
Acid no			
Lauric	12	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44
Myristic	14	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	58
Palmitic	16	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	63
Stearic	18	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	70
Arachidic	20	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	75
Acid chưa no			
Palmitoleic	16	$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis)	32
Oleic	18	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis)	4
Ricinoleic	18	$CH_3(CH_2)_5CH_3(OH)CH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis)	5
Linoleic	18	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis, cis)	-5
Linolenic	18	$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (cis, cis, cis)	-11
Arachidonic	20	$CH_3(CH_2)_4(CH{=}CHCH_2)_4CH_2CH_2COOH$ (cis, cis, cis, cis)	-50

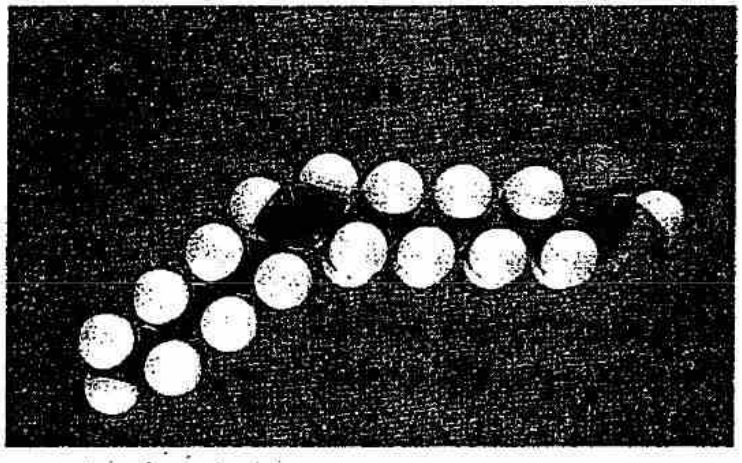
- Số liệu điểm chảy ghi ở Bảng 20.1 cho thấy điểm chảy của các acid béo chưa no thấp hơn acid béo no cùng số C. Điều này được giải thích là do các acid béo không no có cấu hình cis, do đó mạch C bị uốn ở liên kết kép, làm cho việc tạo thành mạng lưới tinh thể khó khăn hơn so với các acid béo no có cấu dạng mạch thẳng nên dễ tạo thành mạng tinh thể (xem mô hình phân tử các loại acid béo ở hình 20.1).
- Các acid béo no là chất rắn, còn các đồng đẳng chưa no là chất lỏng. Các acid béo không tan trong nước và tan trong các dung môi hữu cơ.



(a)



(b)



(c)

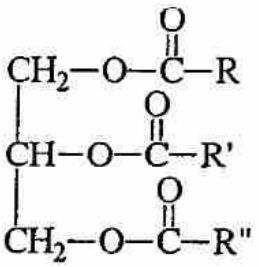
Hình 20.1. Mô hình phân tử của các acid béo
(a) : acid hexadecanoic
(b) : acid trans-9-hexadecenoic
(c) : acid cis-9-hexadecenoic

20.3. CÁC LOẠI LIPID CHÍNH

20.3.1. Triglycerid (Triacylglycerol)

Triglycerid là triester của glycerol với các acid béo. Nó là thành phần chủ yếu của các chất béo thiên nhiên (mỡ động vật và dầu thực vật).

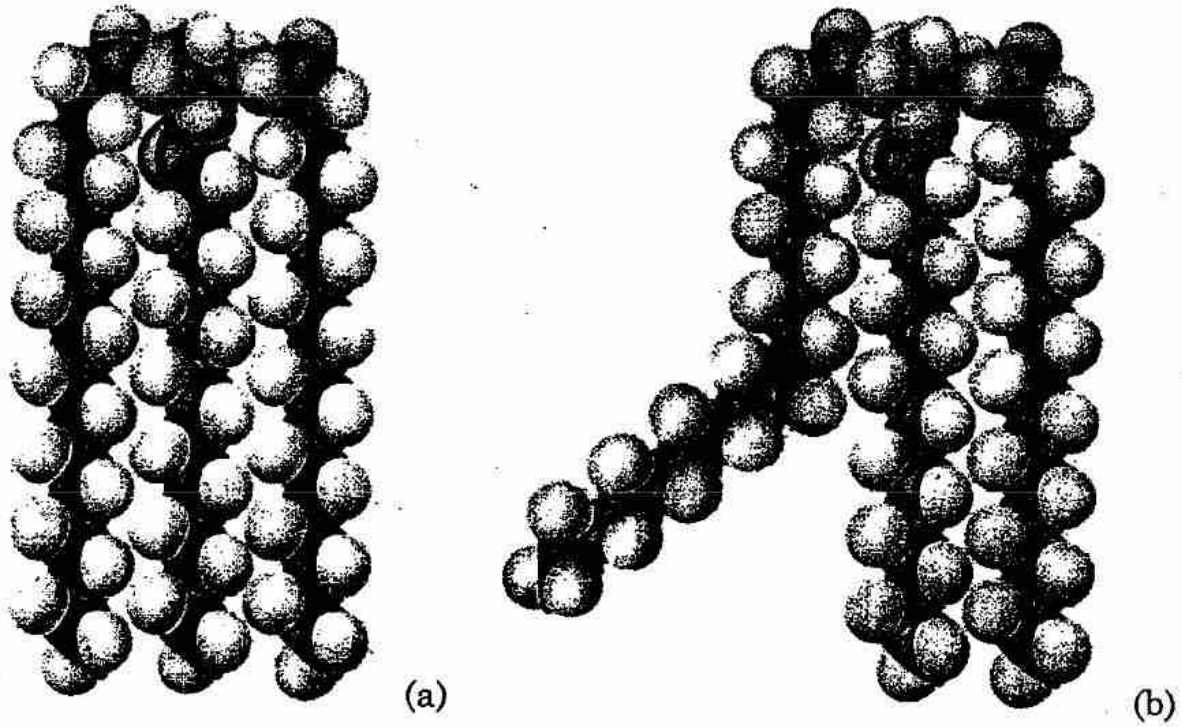
20.3.1.1. Công thức cấu tạo chung của chất béo



(R ≠ R' ≠ R")

Bảng 20.2 cho thấy các chất béo chứa nhiều gốc acid khác nhau với tỷ lệ khác nhau.

Các chất dầu chứa hàm lượng acid béo chưa no cao hơn các chất mỡ, do đó có điểm chảy thấp hơn. Điều này được giải thích tương tự như đã nêu trên đối với các acid béo khi xem xét cấu trúc phân tử chất béo qua mô hình phân tử được minh họa ở Hình 20.2.



Hình 20.2. Mô hình phân tử của triglycerid no (a) và chưa no (b)

Bảng 20.2. Thành phần acid béo của một số dầu mỡ thường gặp

Loại chất béo	Acid béo no (%)				Acid béo không no (%)			
	C_{12} Lauric	C_{14} Myristic	C_{16} Palmitic	C_{18} Stearic	C_{18} Oleic	C_{18} Ricinoleic	C_{18} Linoleic	C_{18} Linolenic
Mỡ động vật								
Mỡ lợn	-	1	25	15	50	-	6	1
Bơ	2	10	25	10	25	-	5	-
Mỡ người	1	3	25	8	46	-	10	-
Mỡ cá voi	-	8	12	3	35	-	10	-
Dầu thực vật								
Dầu dừa	50	18	8	2	6	-	1	-
Dầu ngô	-	1	10	4	35	-	45	-
Dầu oliu	-	1	5	5	80	-	7	-
Dầu lạc	-	-	7	5	60	-	20	-
Dầu gai	-	-	5	3	20	-	20	50
Dầu thầu dầu	-	-	-	1	8	85	4	-

20.3.1.2. Tính chất vật lý

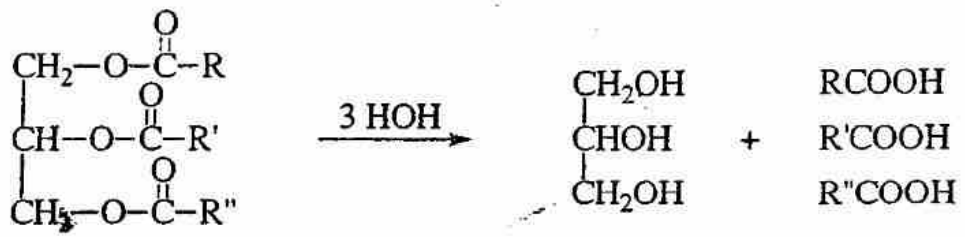
- Một số chất béo ở nhiệt độ phòng là chất rắn (thí dụ: mỡ bò, mỡ cừu), các chất béo khác là các chất lỏng (các chất dầu), điều này do cấu tạo của chúng gây nên như đã nêu ở phần cấu tạo.
- Về độ tan, các chất béo không tan trong nước, dễ tan trong dung môi hữu cơ như benzen, cloroform, ether dầu hỏa, ít tan trong alcol trừ dầu có cấu tạo của acid béo alcol (dầu thầu dầu).
- Độ sôi của dầu mỡ cao, thường trên 300°C.
- Tỷ trọng của dầu mỡ nhỏ hơn 1.

20.3.1.3. Tính chất hóa học của chất béo

a. Các hóa tính cơ bản:

- Thủy phân:

  Các chất béo bị thủy phân tạo thành glycerol và các acid béo:



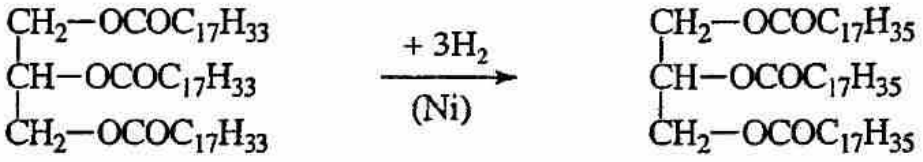
+ Phản ứng thủy phân được thực hiện bằng xúc tác acid hoặc kiềm. Thủy phân bằng kiềm (NaOH, KOH) sẽ tạo ra glycerol và các muối kiềm của các acid béo (xà phòng) nên được gọi là phản ứng xà phòng hóa.
+ Trong công nghiệp người ta dùng nhiệt độ và áp suất cao để thủy phân chất béo, đó là "phương pháp thủy phân ngược dòng".
+ Các chất béo còn bị thủy phân bằng men lipase có trong cơ thể người và động vật.

– Phản ứng cộng hợp:

Các liên kết đôi của các gốc acid béo chưa no có trong thành phần chất béo có thể tham gia các phản ứng hydro hóa, cộng hợp halogen...

+ Hydro hóa các chất béo lỏng xảy ra tương đối dễ dàng, dùng Ni làm xúc tác, nhiệt độ 175 - 190°C, áp suất 1,4 - 2,7 atm, ta thu được sản phẩm là chất béo rắn.

Ví dụ:



Quá trình hydro hóa nói trên gọi là "sự làm rắn các chất dầu" là cơ sở của ngành công nghiệp sản xuất các chất béo thực phẩm.

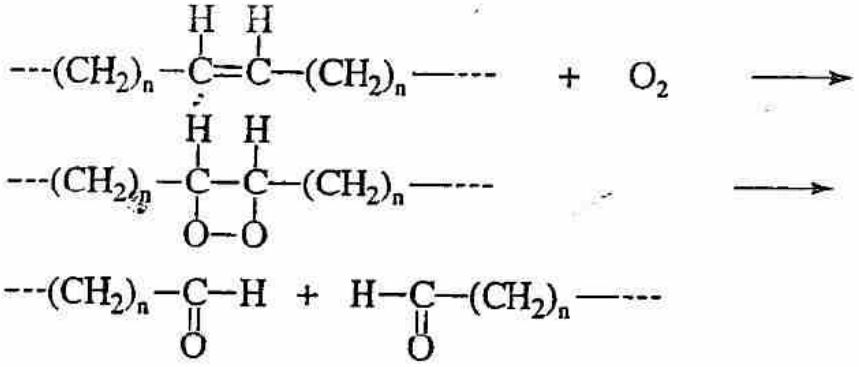
+ Cộng hợp halogen:

Các acid béo chưa no có khả năng cộng hợp halogen vào liên kết đôi.

Brom cộng hợp dễ dàng, iod hoạt tính quá nhỏ, nên để cộng hợp iod, người ta sử dụng dung dịch clor-iod (CII), hoặc dung dịch cồn iod và $HgCl_2$.

– Hiện tượng chất béo bị "ôi":

Các chất béo dưới ảnh hưởng của ánh sáng, oxy của không khí và độ ẩm sẽ có mùi khó chịu. Quá trình này bao gồm sự oxy hóa và thủy phân các acid béo chưa no có trong thành phần chất béo. Phản ứng oxy hóa xảy ra ở vị trí các liên kết đôi, tạo ra những hợp chất peroxyd. Sau đó, mạch carbon ở vị trí liên kết đôi cũ bị cắt đứt, tạo ra những aldehyd và acid có mạch carbon ngắn kiểu acid butyric có mùi khó chịu:



- Polyme hóa các chất dầu:

Bao gồm các phản ứng tự oxy hóa và polyme hóa và xảy ra dễ dàng đối với các chất béo có hàm lượng cao các gốc acid chưa no với 2 hoặc 3 liên kết đôi.

Ví dụ điển hình là các dầu trẩu và dầu hạt gai, được gọi là dầu khô. Các loại dầu này ở dạng lớp mỏng, có khả năng tạo lớp màng hữu cơ bền, sáng bóng, vì thế các loại dầu khô được dùng là thành phần quan trọng của sơn và vecni. Để đánh giá chất lượng dầu khô, người ta dùng chỉ số iod (phải > 150).

b. Các chỉ số hóa học của chất béo:

- Chỉ số acid:

Là số mg KOH cần thiết để trung hòa các acid tự do chứa trong 1g dầu mỡ.

Chỉ số acid càng cao thì chất lượng dầu mỡ càng kém (do hiện tượng thủy phân và bị oxy hóa).

- Chỉ số xà phòng hóa:

Là số mg KOH cần thiết để trung hoà các acid tự do và để xà phòng hóa các ester chứa trong 1g dầu mỡ.

- Chỉ số ester:

Là số mg KOH cần thiết để xà phòng hóa các ester chứa trong 1 g dầu mỡ.

Chỉ số ester được xác định bằng cách lấy chỉ số xà phòng trừ đi chỉ số acid của chế phẩm.

Chỉ số ester càng cao thì dầu mỡ càng có cấu tạo bởi các acid béo có phân tử lượng thấp.

- Chỉ số acetyl:

Là số mg KOH cần thiết để trung hòa lượng acid acetic giải phóng ra sau khi xà phòng hóa 1g dầu mỡ đã được acetyl hóa.

Chỉ số acetyl để xác định các acid béo có chứa alcol.

- Chỉ số iod:

Là số gam iod kết hợp với 100g dầu mỡ.

Chỉ số iod càng cao thì chứng tỏ dầu mỡ có cấu tạo bởi nhiều acid béo chưa no, có nhiều liên kết đôi.

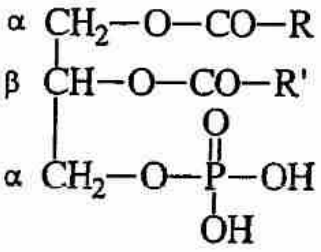
Dầu có chỉ số iod từ 150 - 180 được gọi là dầu khô, từ 100 - 150 là dầu nửa khô và từ 75 - 100 là dầu không khô.

20.3.2. Glycerophosphatid

Glycerophosphatid là các lipid dẫn xuất từ các ester glycerophosphoric.

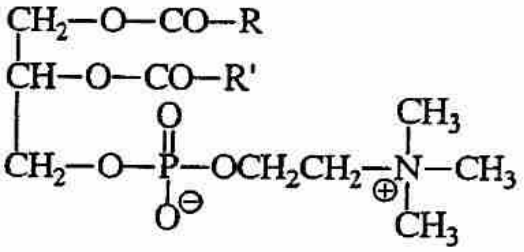
20.3.2.1. Acid phosphatidic

Là các triglycerid trong đó một acid béo được thay thế bằng acid phosphoric. Các acid phosphatidic thiên nhiên có cấu trúc α: một trong hai gốc acid béo là chưa no.

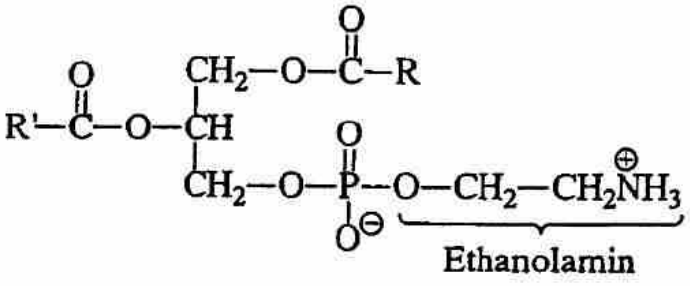


20.3.2.2. Các ester phosphatidic của các aminoalcol

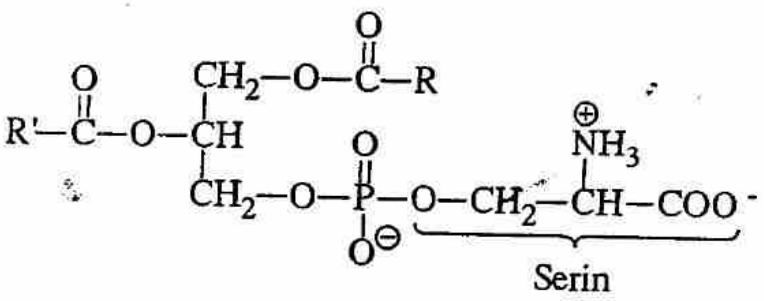
- Phosphalidylcholin (Lecithin) là một ester của acid phosphatidic và cholin:



- Lecithin lần đầu tiên được chiết ra từ lòng đỏ trứng và có trong các lipid của đa số các mô (não, tuỵ, gan...).
- Phosphatidylethanolamin (cephalin) là ester của acid phosphatidic và ethanolamin:



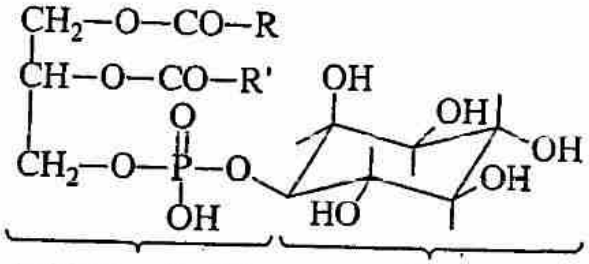
- Phosphatidylserin là ester của acid phosphatidic và serin, là một phospholipid tương tự cephalin:



Các cephalin nêu trên có nhiều trong các mô thần kinh, gan, thận, cơ...

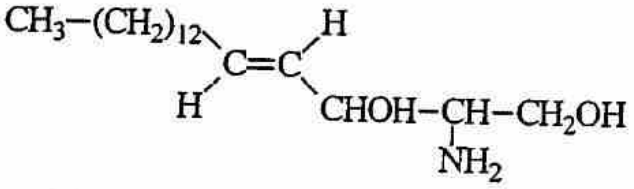
20.3.2.3. Inositolphosphatid

Là ester của acid phosphatidic với meso-inositol, có trong mầm lúa mì.



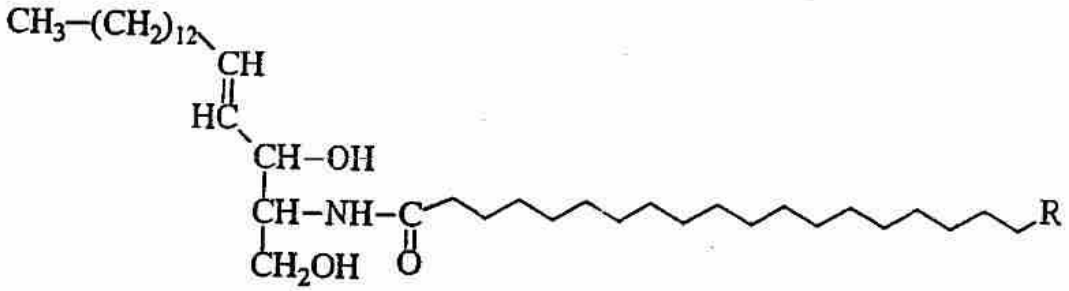
20.3.3. Sphingolipid

Sphingolipid có một vai trò cấu trúc quan trọng, đặc biệt ở hệ thống thần kinh. Đó là các lipid dẫn xuất của aminoglycol ethylenic có cấu hình trans là sphingosin.



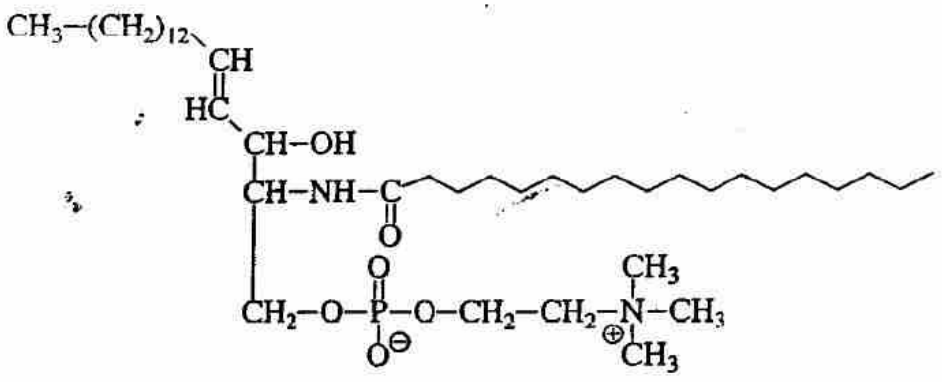
Nhóm -NH_2 của sphingosin bị acyl hóa bởi các acid béo để tạo chức amid.

20.3.3.1. Acylsphingosin (Ceramid)



20.3.3.2. Sphingomyelin

Là sphingolipid trong đó nhóm -NH_2 bị acyl hóa, nhóm -OH alcol bậc nhất bị ester hóa bởi acid phosphoric và acid này ester hóa với cholin.



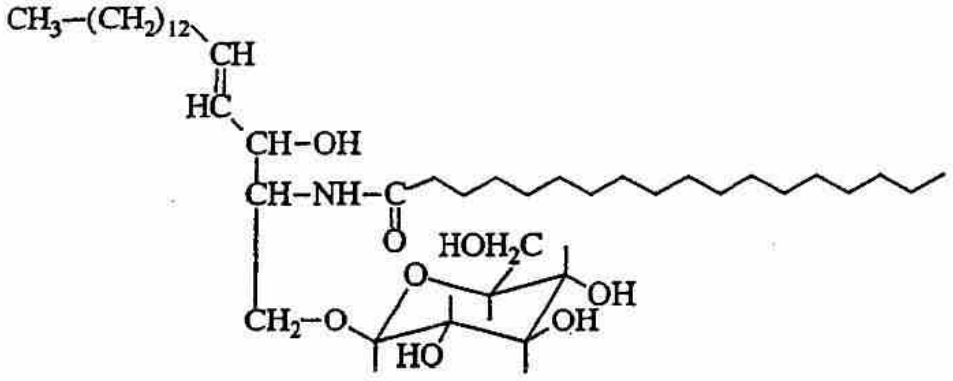
20.3.3.3. Cerebrosid

Là acylsphingosin trong đó nhóm alcol bậc nhất tạo một liên kết osid với một đường đơn (glucose, galactose).

Cerebroglucosid có trong gan và lá lách.

Cerebrogalactosid có trong não.

Ví dụ:



Cerasin

20.3.4. Các lipid khác

20.3.4.1. Cerid

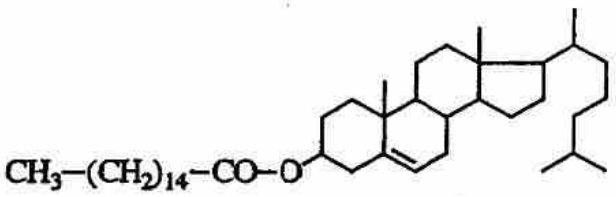
Là thành phần của sáp động vật và thực vật. Là các ester của các acid béo với monoalcol cao.

Ví dụ: cetyl palmitat có trong chất trắng cá voi.

$$C_{15}H_{31}COOC_{16}H_{33}$$

20.3.4.2. Sterid

Là ester của cholesterol với acid béo.



Cholesteryl palmitat

20.4. Ý NGHĨA VÀ ỨNG DỤNG CỦA CÁC CHẤT LIPID TRONG CÔNG NGHIỆP VÀ NGÀNH DƯỢC

Các chất lipid có ý nghĩa y sinh học to lớn.

Trong số các thức ăn quan trọng của cơ thể: protid, glucid và chất béo thì chất béo có dự trữ năng lượng lớn nhất: quá trình chuyển hóa trong cơ thể, 1 gam chất béo cho 9,4 Kcalo, trong khi đó 1 gam glucid cho 4,2 Kcalo, 1 gam protid cho 4 Kcalo.

Trong cơ thể động vật và thực vật, chất béo đóng vai trò chất dự trữ. Một số chất lipid như các phospholipid có trong thành phần màng tế bào, là yếu tố cấu trúc cơ bản của các cơ thể sống.

- Trong công nghiệp chất béo dùng để sản xuất xà phòng, sơn, vecni.
- Trong ngành Dược một số chất béo được dùng làm dung môi pha chế thuốc tiêm, làm tá dược thuốc mỡ, thuốc đạn, thuốc cao dán...

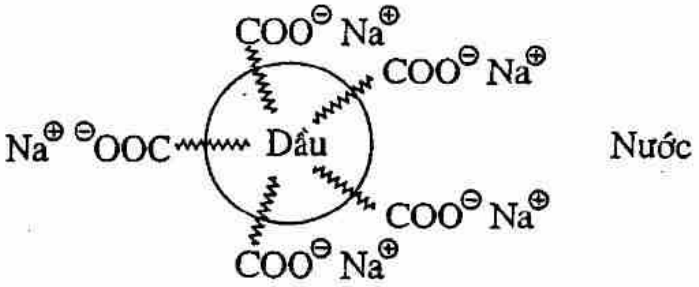
Một số dầu mỡ có tác dụng điều trị đặc biệt như dầu đại phong tử chữa hủi lao da, dầu thầu dầu, ba đậu dùng làm thuốc nhuận tẩy.

20.5. XÀ PHÒNG VÀ CHẤT TẨY RỬA

20.5.1. Xà phòng

Là hỗn hợp các muối kiềm của các acid béo, trong phân tử của chúng có phần kỵ nước là mạch hydrocarbon của gốc acid và phần ái nước là nhóm carboxyl hóa muối.

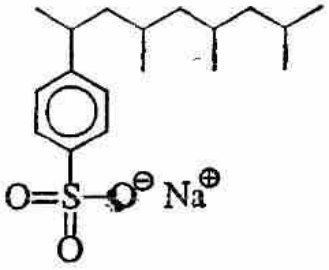
Do cấu trúc như vậy, nên xà phòng có tác dụng nhũ tương hoá, phần kỵ nước hòa tan trong dầu, còn nhóm phân cực hoà tan trong nước làm cho chất béo bị phân tán nhỏ trong nước và bị rửa đi.



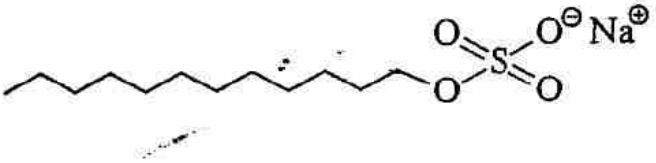
20.5.2. Các chất tẩy rửa tổng hợp

Xà phòng có một vài nhược điểm như kém hiệu quả khi trong nước có mặt các cation khác (như Fe, Ca ở nước cứng) vì tạo thành chất khó tan.

Vì vậy, các nhà hóa học đã tổng hợp các phân tử khác cũng có phần kỵ nước và phần phân cực gọi là các chất tẩy rửa (detergent) như các Na alkylbenzensulfonat (chất tẩy rửa anionic):



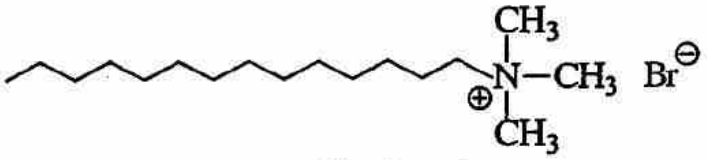
Natri alkyl benzensulfonat



Natri laurylsulfat

Các muối amoni bậc 4 có mạch C dài cũng có tác dụng tẩy rửa và được dùng như các chất sát trùng ngoài và là các chất tẩy rửa cationic.

Ví dụ:



Cetrimonium

Chương 21

CARBOHYDRAT (GLUCID)

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được định nghĩa và phân loại carbohydrat.*
2. *Trình bày được cấu tạo, danh pháp, đồng phân của monosaccharid.*
3. *Trình bày được hóa tính của monosaccharid.*
4. *Trình bày được cấu tạo và hóa tính của disaccharid khử và không khử.*
5. *Trình bày được cấu tạo và tính chất của các polysaccharid điển hình (tinh bột, cellulose, glycogen).*
6. *Nêu được ý nghĩa và ứng dụng của carbohydrat.*

21.1. ĐỊNH NGHĨA, PHÂN LOẠI

Carbohydrat còn gọi là các glucid hay saccharid. Carbohydrat là các hợp chất hỗn chức polyhydroxyaldehyd, polyhydroxyceton và một số dẫn chất ngưng tụ của chúng.

Thành phần nguyên tố của carbohydrat gồm có C, H, O. Chúng có công thức tổng quát là $C_m(H_2O)_n$. Carbohydrat là một trong những thành phần quan trọng của cơ thể sinh vật, chiếm tới gần 80% trọng lượng khô của thực vật và khoảng 2% của cơ thể động vật.

Trong thực vật, carbohydrat được hình thành do quá trình quang hợp xảy ra nhờ năng lượng ánh sáng mặt trời và nhờ xúc tác của chlorophyl có trong lá cây xanh:

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O \xrightarrow{\text{Ánh sáng mặt trời}} 6\,O_2 + C_6H_{12}O_6 \longrightarrow \begin{cases} \text{Tinh bột} \\ \text{Cellulose} \end{cases}$$

Động vật không có khả năng tổng hợp carbohydrat mà phải tiếp nhận nó từ các thực phẩm có nguồn gốc thực vật như tinh bột, cellulose...

Con người sử dụng carbohydrat lấy từ thực vật như tinh bột làm nguồn thực phẩm chính để cung cấp năng lượng cần thiết cho sự sống. Tinh bột và các dạng glucid khác (trừ cellulose) được cơ thể tiêu hóa và hấp thu nhờ tác dụng của các enzym thủy phân trong ống tiêu hóa. Các động vật ăn cỏ có khả năng thủy phân cellulose thành glucose để cung cấp cho cơ thể.

Carbohydrat có vai trò đặc biệt quan trọng đối với đời sống con người như chúng cung cấp cho con người lương thực, thực phẩm để duy trì sự sống, làm nguyên liệu cho công nghiệp vải sợi, giấy... phục vụ cho cuộc sống.

Dựa vào cấu tạo, người ta phân carbohydrat thành các nhóm sau:

21.1.1. Carbohydrat đơn giản (monosaccharid)

Là loại carbohydrat không thể thủy phân được thành những chất đơn giản hơn. Ví dụ: glucose, fructose.

Các monosaccharid có công thức tổng quát $C_m(H_2O)_n$ với m = n. Nếu monosaccharid có chứa nhóm carbonyl aldehyd thì gọi là các aldose, còn nếu có chứa nhóm carbonyl ceton thì gọi là các cetose.

Ví dụ: aldohexose (glucose), cetohexose (fructose).

21.1.2. Carbohydrat phức tạp

Có công thức tổng quát là $C_m(H_2O)_n$ với $m \neq n$.

Khi thủy phân carbohydrat phức tạp sẽ tạo thành nhiều phân tử monosaccharid.

Dựa vào sản phẩm thủy phân , có thể phân carbohydrat phức tạp thành 2 nhóm: holosid và heterosid.

- *Holosid:* khi thủy phân chỉ tạo thành những phân tử monosaccharid.
  + Nếu holosid được cấu tạo từ 2 đến 6 phân tử monosaccharid kết hợp thì được gọi là oligosaccharid.

    Ví dụ: disaccharid, trisaccharid, tetrasaccharid.
  + Holosid được cấu tạo từ hàng trăm đến hàng ngàn phân tử monosaccharid được gọi là polysaccharid.

  Ví dụ: tinh bột, cellulose...
- *Heterosid:* là carbohydrat phức tạp, khi thủy phân tạo ra ngoài các phân tử monosaccharid còn có những chất không phải là carbohydrat thường gọi là genin hay aglycon. Ví dụ: các glycosid tim...

21.2. MONOSACCHARID

Monosaccharid có công thức tổng quát $C_m(H_2O)_n$ với m = n. Có thể coi monosaccharid là dẫn chất oxy hóa không hoàn toàn của một polyalcol trong đó có một nhóm OH alcol bị oxy hóa thành nhóm carbonyl.

Nếu nhóm OH alcol bậc một của polyalcol bị oxy hóa tạo thành nhóm carbonyl sẽ được các aldose và nếu nhóm OH alcol bậc 2 của polyalcol bị oxy hóa tạo thành nhóm ceton thì sẽ thu được các cetose.

21.2.1. Cấu tạo của monosaccharid

Trong số các monosaccharid thì hexose ($C_6H_{12}O_6$) là quan trọng nhất. Glucose là một aldo hexose, là đơn vị cấu trúc nên các carbohydrat khác như tinh bột, cellulose, glycogen... Glucose có vai trò quan trọng trong các quá trình

sinh hóa xảy ra trong cơ thể sống. Mặc khác, D-glucose cũng là một monosaccharid phổ biến nhất hay gặp trong thiên nhiên. Do vậy, để nghiên cứu cấu tạo của monosaccharid, trước hết là nghiên cứu chất điển hình D-glucose.

Bằng các phương pháp định tính, định lượng người ta đã xác định được công thức phân tử của D-glucose là $C_6H_{12}O_6$. Về mặt cấu tạo, có thể xác định cấu tạo của D-glucose theo phương pháp của Kolle qua một loạt các thí nghiệm sau:

- Khi cho D-glucose tác dụng với HI sẽ thu được dẫn chất 2-iodo-n-hexan:

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow[t^o]{HI} CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-\underset{\underset{I}{|}}{CH}-CH_3$$

Điều này chứng tỏ D-glucose có cấu tạo mạch thẳng, không phân nhánh.

- D-glucose cho phản ứng tạo oxim với hydroxylamin và tạo phenyl hydrazon với phenyl hydrazin chứng tỏ D-glucose có nhóm carbonyl (>C=O):

$$C_6H_{12}O_6 \begin{cases} + H_2N-OH \rightarrow & \text{Oxim} \\ + C_6H_5-NH-NH_2 \rightarrow & \text{Phenylhydrazon} \end{cases}$$

- Bằng thí nghiệm oxy hóa D-glucose với dung dịch brom trong nước thu được một acid alcol có 6 carbon chứng tỏ D-glucose có nhóm carbonyl aldehyd:

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{Br_2 / H_2O} (C_5H_{11}O_5)\,COOH$$

Acid gluconic

- Oxy hóa mạnh D-glucose bằng HNO_3 đặc thu được diacid alcol có 6 carbon chứng tỏ D-glucose có một nhóm carbonyl aldehyd và một nhóm OH alcol bậc 1:

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{HNO_3\ đặc} HOOC\,(C_4H_8O_4)\,COOH$$

Acid glucaric

- Acetyl hóa D-glucose với tác nhân acetyl hóa là anhydrid acetic sẽ thu được một hợp chất ester với 5 nhóm acetyl:

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{5\,(CH_3CO)_2O} C_6H_7O\,(OCOCH_3)_5$$

Penta-o-acetylglucose

Điều này chứng tỏ D-glucose có 5 nhóm OH và theo quy tắc Erlenmayer (mỗi nguyên tử carbon chỉ có thể liên kết với 1 nhóm OH) thì 5 nhóm OH này phải liên kết với 5 nguyên tử carbon khác nhau.

Như vậy bằng các phản ứng hóa học trên cho thấy D-glucose có cấu tạo mạch không phân nhánh với 6 nguyên tử carbon, 5 carbon liên kết với 5 nhóm OH và 1 nhóm –CHO. Điều đó có nghĩa là D-glucose là một aldohexose.

Cũng bằng cách tương tự có thể xác định được cấu tạo của D-fructose có công thức phân tử giống với D-glucose ($C_6H_{12}O_6$) là một đồng phân của D-glucose.

- Khi oxy hóa mạnh D-fructose bằng HNO_3 đặc thì sẽ tạo thành hai acid hữu cơ là acid oxalic có 2 nguyên tử carbon và acid tactric có 4 nguyên tử carbon. Điều đó chứng tỏ D-fructose có nhóm carbonyl ceton ở vị trí thứ 2 trong mạch thẳng 6 carbon:

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow[t^o]{HNO_3\ đặc} HOOC-\underset{OH}{CH}-\underset{OH}{CH}-COOH + HOOC-COOH$$

- D-fructose kết hợp với HCN sau đó thủy phân sẽ tạo thành một oxy acid mạch nhánh và khi khử oxy acid này bằng HI sẽ thu được một acid hữu cơ là acid methyl n-butyl acetic (acid 2-methyl caproic). Điều này chứng tỏ D-fructose là một hydroxyceton có 6 nguyên tử carbon:

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{HCN} (C_4H_8O_4)-\overset{OH}{\underset{CN}{C}}-CH_2OH \xrightarrow{HOH}$$

$$(C_4H_8O_4)-\overset{OH}{\underset{COOH}{C}}-CH_2OH \xrightarrow{HI} C_4H_9-\underset{COOH}{CH}-CH_3$$

Bằng các phản ứng hóa học trên cho thấy D-fructose là một cetohexose.

Cấu tạo của các monosaccharid khác cũng được chứng minh tương tự.

21.2.2. Hóa lập thể của monosaccharid

Từ cấu tạo của monosaccharid cho thấy chúng là những hợp chất hỗn chức polyhydroxyaldehyd hay polyhydroxyceton. Như vậy về mặt cấu tạo, chúng đều có chứa các nguyên tử carbon bất đối xứng.

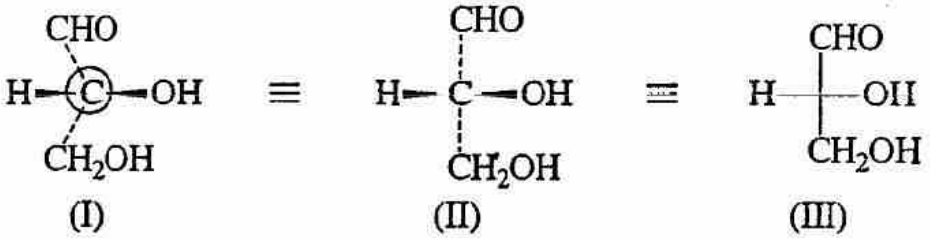
Ví dụ: triose có một carbon bất đối xứng, tetrose (4 carbon) có hai nguyên tử carbon bất đối xứng... Như vậy monosaccharid có mạch carbon càng dài thì càng có nhiều carbon bất đối xứng. Do đó các monosaccharid có đồng phân quang học do có carbon bất đối xứng. Vì vậy chỉ có hóa lập thể mới có thể giải thích và mô tả một cách đầy đủ và chính xác vị trí của các nhóm thế (OH và H) ở các nguyên tử carbon bất đối xứng cũng như các tính chất lý hóa học của chúng.

Monosaccharid có thể tồn tại ở dạng mạch hở và dạng mạch vòng bán acetal. Hai dạng này có thể chuyển hóa cho nhau. Muốn biết rõ hai dạng công thức này và sự chuyển hóa giữa hai dạng như thế nào cần phải nghiên cứu từng dạng một.

21.2.2.1. Công thức hình chiếu Fischer (công thức dạng mạch hở):

Năm 1891, Emil Fischer đã đưa ra công thức hình chiếu của nguyên tử carbon tứ diện. Công thức hình chiếu được chấp nhận dùng để mô tả hóa lập thể các trung tâm bất đối.

Nguyên tử carbon tứ diện trong công thức Fischer được biểu diễn bằng 2 đường giao nhau: đường nằm ngang biểu thị các liên kết phía trước mặt phẳng trang giấy, còn đường thẳng đứng vuông góc với đường nằm ngang biểu thị các liên kết ở phía sau mặt phẳng trang giấy. Với quy ước như vậy, công thức của monosaccharid đơn giản nhất là aldehyd glyceric được mô tả như sau:

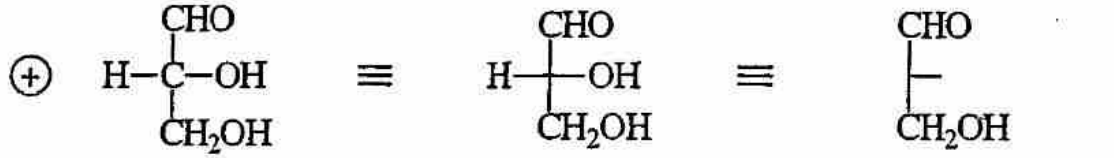


(I) (II) (III)

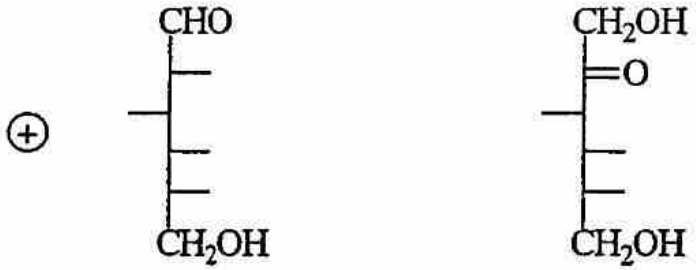
Công thức hình chiếu Fischer được biểu diễn trên cùng mặt phẳng trang giấy với quy ước: khung carbon được biểu diễn bằng đường thẳng vuông góc với đường nằm ngang mô tả các nhóm thế. Số thứ tự của mạch carbon tăng từ trên xuống dưới trang giấy. Như vậy công thức hình chiếu của aldehyd D-glyceric được biểu diễn như công thức (III).

Để đơn giản hóa, công thức hình chiếu Fischer của các monosaccharid không cần biểu diễn các nguyên tử carbon trừ 2 carbon ở đầu và cuối mạch. Các nhóm thế OH được biểu diễn bằng đường gạch ngang vuông góc với đường thẳng đứng (biểu diễn khung carbon), còn nhóm thế H không cần biểu diễn. Giao điểm của 2 đường vuông góc là những nguyên tử carbon.

Ví dụ:



Aldehyd D-glyceric



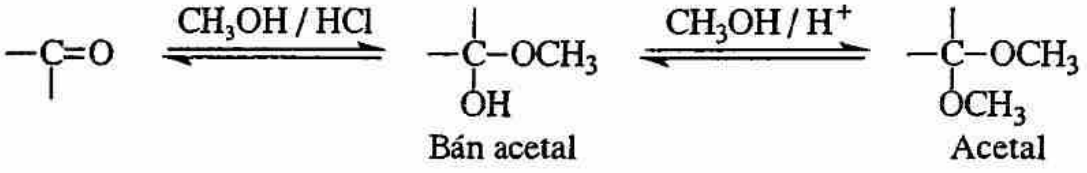
D-glucose D-fructose

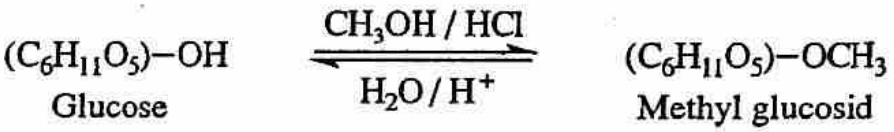
Công thức hình chiếu Fischer có thể quay một góc 180° mà không thay đổi ý nghĩa:

21.2.2.2. Công thức Haworth (công thức dạng vòng bán acetal)

Công thức hình chiếu Fischer đã nêu ở trên chỉ mô tả được monosaccharid ở dạng mạch hở với nhóm carbonyl tự do. Khi nghiên cứu về tính chất hóa học của monosaccharid cho thấy chúng không cho những phản ứng đầy đủ của một aldehyd hoặc ceton. Ngoài ra còn một số hiện tượng khác mà với công thức dạng mạch hở thì không giải thích được như D-glucose là một aldose nhưng không tham gia một số phản ứng đặc trưng của aldehyd như phản ứng với thuốc thử Schiff, với natri bisulfit...

Khi cho D-glucose phản ứng với CH_3OH có mặt HCl khí sẽ tạo thành methyl D-glucosid chỉ chứa một nhóm methyl và khi đun nóng với acid vô cơ thì glucosid dễ bị thủy phân cho monosaccharid và alcol ban đầu (tính chất của acetal) trong khi aldehyd bình thường tác dụng với alcol có mặt HCl sẽ tạo acetal. Nếu alcol là CH_3OH thì acetal tạo thành sẽ chứa 2 nhóm methyl:



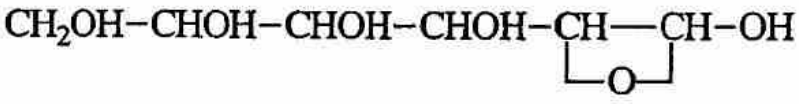


Dung dịch glucose trong nước có hiện tượng thay đổi góc quay (hiện tượng chuyển quay): α-D-(+) glucose có $t°_{nc}$ = 146°C khi hòa vào nước thì độ quay cực riêng ban đầu thay đổi từ +112° đến +52,7°. Còn β-D-(+) glucose có $t°_{nc}$ = 150°C khi hòa tanvào nước thì dung dịch có độ quay cực riêng tăng dần từ +19° đến +52,7°.

Sự thay đổi độ quay cực của mỗi dạng này trong dung dịch nước để đạt tới giá trị cân bằng (+52,7°) gọi là sự chuyển hóa năng suất quay cực.

Methylglucosid có 2 đồng phân: α-D-glucosid có $t°_{nc}$ = 165°C với độ quay cực riêng +158°, còn β-D-glucosid có $t°_{nc}$ = 107°C và độ quay cực riêng là -33°. Các glucosid không khử được thuốc thử Fehling và không có hiện tượng chuyển quay.

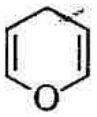
Để giải thích những hiện tượng đặc biệt ở trên cần phải có một dạng công thức đặc biệt (dạng vòng bán acetal) của monosaccharid. Năm 1870, Kolle đã giải thích việc glucose không cho một số phản ứng đặc trưng của aldehyd do nó tạo vòng 3 cạnh ethylen oxyd:



Sau đó đến năm 1884, Tollens đã đưa dạng công thức vòng bán acetal (hemiacetal) của glucose trong đó nhóm aldehyd của glucose (công thức

Fischer) có thể kết hợp với nhóm OH alcol ở carbon C_4 hoặc C_5 tạo thành vòng bán acetal nội phân tử. Nếu tạo bán acetal với OH ở carbon C_5 sẽ tạo vòng bán acetal 6 cạnh, còn với OH ở carbon C_4 sẽ tạo vòng bán acetal 5 cạnh. Các vòng bán acetal này tương ứng với hợp chất dị vòng:

Furan ;



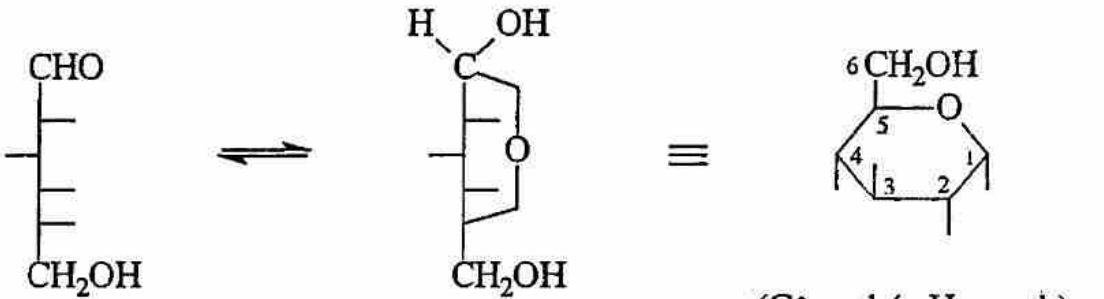
Pyran

Đến năm 1926, Fischer đã chứng minh hóa lập thể của vòng pyranose 6 cạnh của glucose, nó tương ứng với vòng no cyclohexan nên có 2 dạng ghế và thuyền. Để đơn giản hóa, Haworth đã đề nghị công thức dạng phẳng của vòng bán acetal của monosaccharid với vòng 5 và 6 cạnh với các nhóm thế (OH, H) ở phía trên và dưới mặt phẳng vòng.

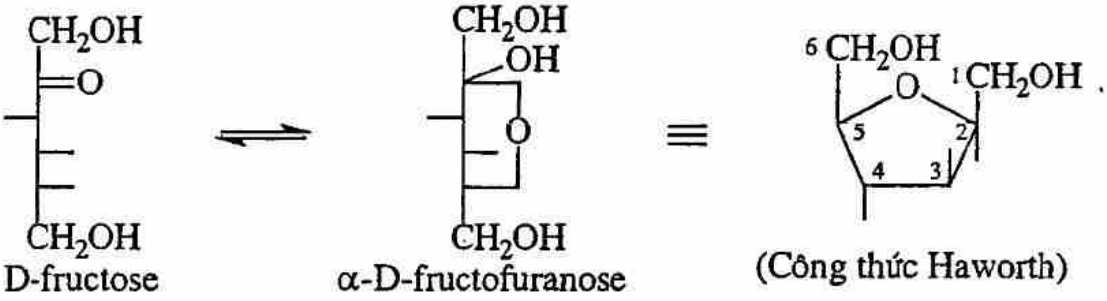
Để biểu diễn công thức dạng vòng của monosaccharid theo Haworth người ta quy ước như sau:

Xuất phát từ công thức dạng hình chiếu Fischer của monosaccharid, coi vòng bán acetal là chính với oxy là đỉnh vòng, mạch carbon xuất phát từ carbon mang nhóm carbonyl theo chiều thuận kim đồng hồ. Những nhóm thế ở phía phải khung carbon trong công thức hình chiếu Fischer sẽ biểu diễn ở dưới mặt phẳng vòng Haworth và ngược lại.

Sau đây là công thức vòng Haworth của D-glucose và D-fructose:



D-glucose (Công thức Fischer) | α-D-glucopyranose (Công thức Tollens) | (Công thức Haworth)



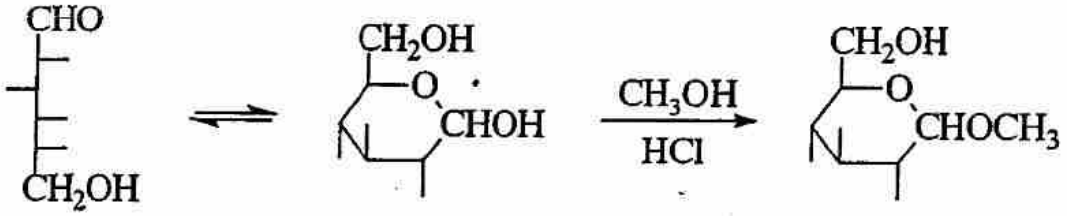
D-fructose (Công thức Fischer) | α-D-fructofuranose (Công thức Tollens) | (Công thức Haworth)

Đối với D-glucose có 2 khả năng tạo vòng bán acetal: vòng 5 cạnh (tương ứng với vòng furan) và 6 cạnh (tương ứng với vòng pyran). Vấn đề đặt ra là dạng vòng nào chiếm ưu thế hơn. Có nhiều phương pháp để xác định độ lớn

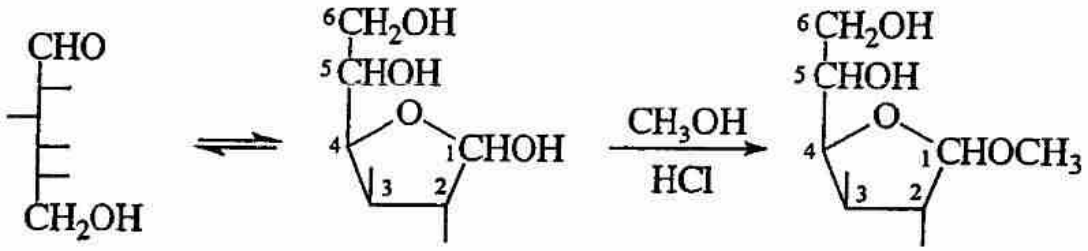
của vòng bán acetal của D-glucose xem vòng 6 hay vòng 5 chiếm ưu thế hơn trong đó có phương pháp của Haworth. Cơ sở của phương pháp này dựa vào các phản ứng sau:

- Làm phản ứng của dạng đóng vòng của D-glucose với methanol có mặt HCl khí tạo thành methyl glucosid:

  + Đóng vòng 6 cạnh:

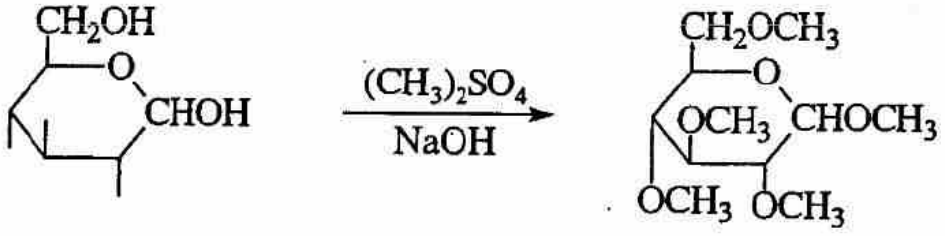


  + Đóng vòng 5 cạnh:

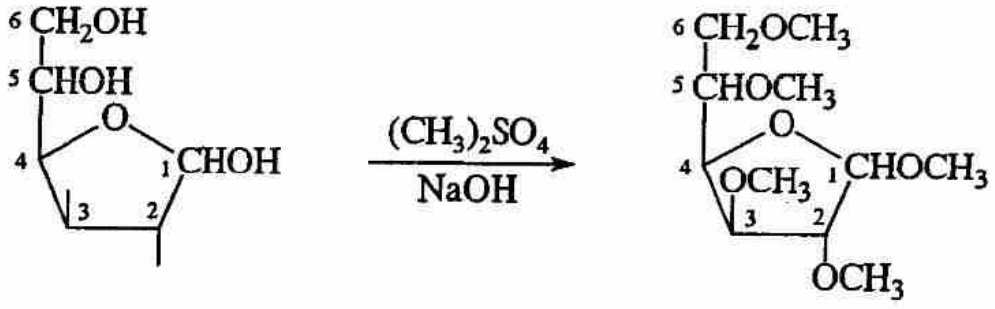


- Methyl hóa các nhóm OH của dạng vòng bằng dimethyl sulfat trong môi trường kiềm sẽ tạo thành ester vào cả 5 nhóm OH:

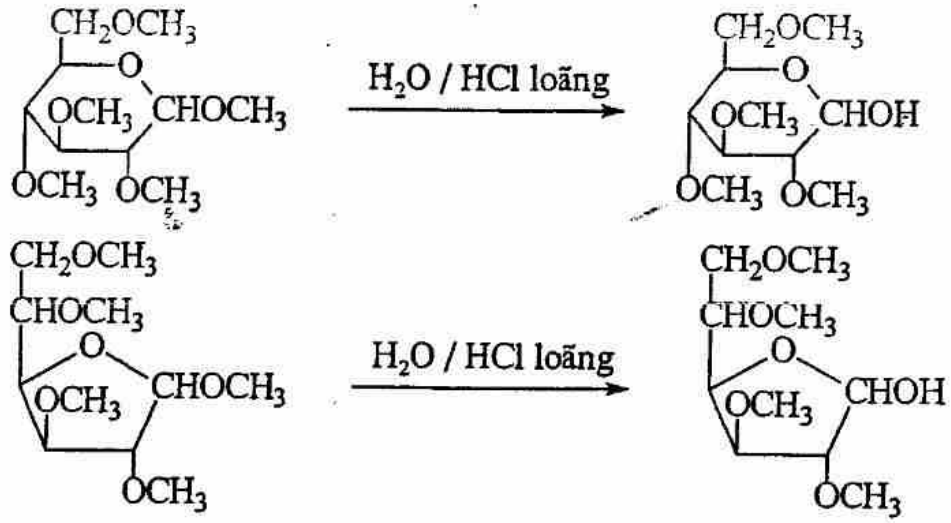
  + Dạng vòng 6:



  + Dạng vòng 5:



Sau đó làm phản ứng thủy phân trong môi trường acid:

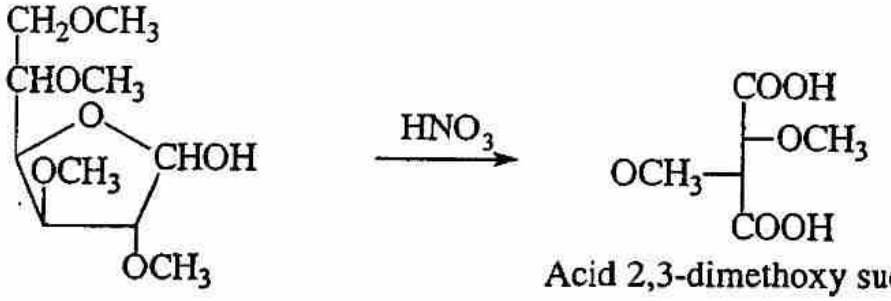


Khi thủy phân sản phẩm methyl hóa trong môi trường acid chỉ có nhóm OCH_3 ở carbon C_1 bị thủy phân. Sau đó oxy hóa bằng HNO_3.

+ Nếu dạng vòng 6 cạnh thì vị trí bị oxy hóa sẽ là C_1, C_5 và sẽ thu được sản phẩm là một chất không hoạt quang:

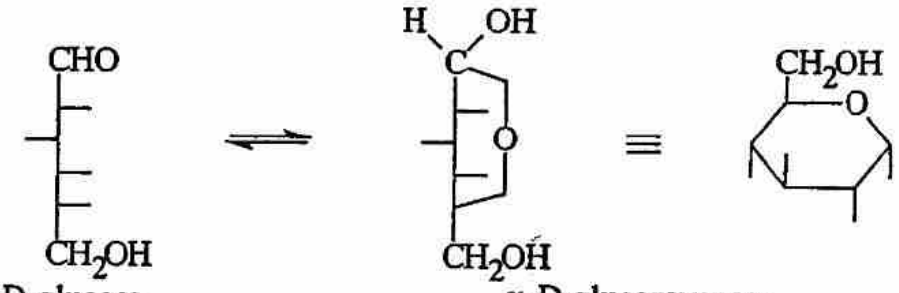
Acid 2,3,4-trimethoxy glutaric
(Không hoạt quang)

+ Nếu dạng vòng 5 cạnh thì vị trí bị oxy hóa sẽ là C_1, C_4 và khi đó sản phẩm sẽ là một chất hoạt quang:

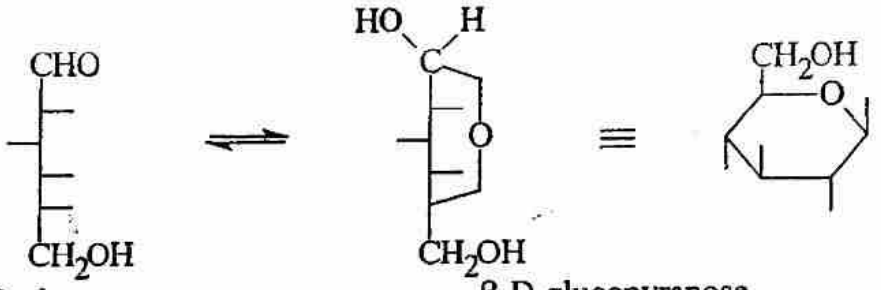


Acid 2,3-dimethoxy succinic

Trong thực tế thu được sản phẩm oxy hóa chính là acid 2,3,4-trimethoxy glutaric. Do vậy D-glucose tồn tại chủ yếu ở dạng vòng 6: D-glucopyranose.

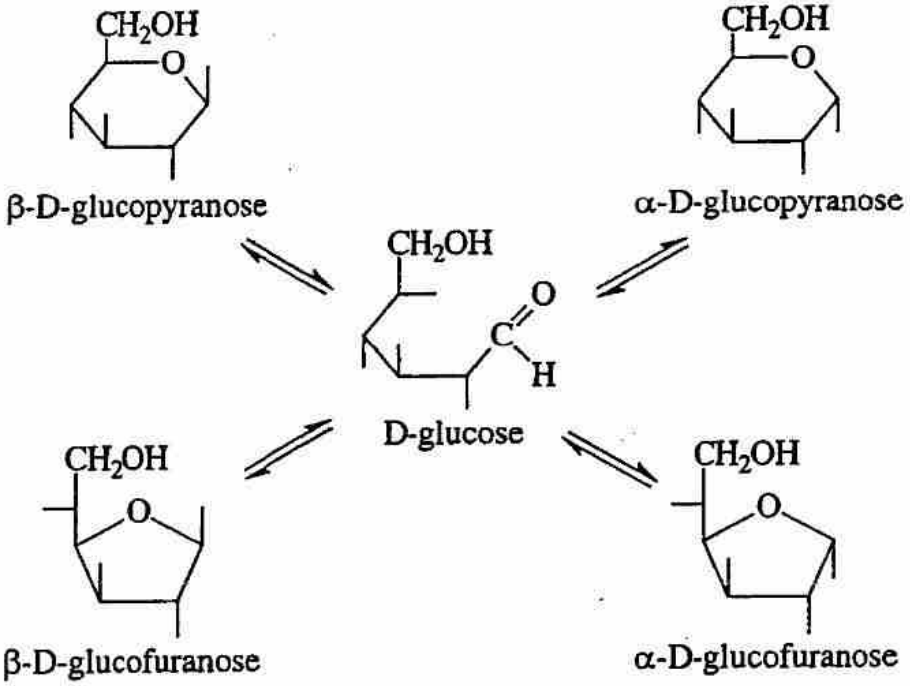


D-glucose α-D-glucopyranose

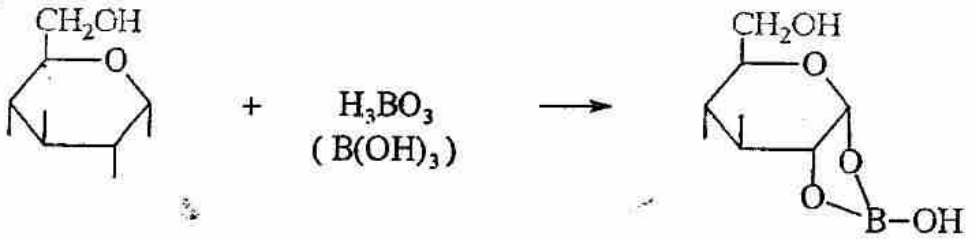


D-glucose β-D-glucopyranose

Dạng công thức vòng bán acetal của D-glucose tồn tại ở 2 dạng đồng phân lập thể khác nhau về cấu hình ở carbon C_1. Hai đồng phân này gọi là đồng phân α và β. Chúng có thể chuyển hóa cho nhau trong dung dịch nước. α và β không phải là đối quang mà là những cặp đồng phân lập thể không đối quang. Những đồng phân lập thể không đối quang của các monosaccharid chỉ khác nhau ở cấu hình của carbon mang nhóm OH bán acetal gọi là đồng phân anomer, hai dạng này chuyển hóa cho nhau. Vì vậy dẫn đến tính chất đặc biệt của glucose: hiện tượng chuyển quay (sự thay đổi trị số góc quay cực). Sự chuyển quay có thể được giải thích bởi sự mở và khép vòng của các đồng phân α và β-D-glucopyranose (dạng vòng bán acetal). Trong dung dịch nước chúng đều chuyển qua dạng mạch hở, tạo thành hỗn hợp cân bằng có cả dạng α và β-D-glucopyranose (vòng 6 cạnh) và dạng α- và β-D-glucofuranose (vòng 5 cạnh). Sơ đồ chuyển hóa của D-glucose có thể mô tả như sau:



Nhưng chủ yếu là dạng vòng 6 cạnh, chiếm tới 95%. Khi kết tinh D-glucose trong alcol thu được đồng phân β, còn khi kết tinh trong pyridin sẽ thu được đồng phân α. Giữa đồng phân α và β ngoài sự khác nhau về góc quay cực chúng còn một vài tính chất hóa học khác nhau. Ví dụ khi cho tác dụng với acid boric thì chỉ có đồng phân α cho phản ứng (do 2 nhóm OH ở C_1, C_2 cùng phía mặt phẳng vòng), còn đồng phân β không cho phản ứng:



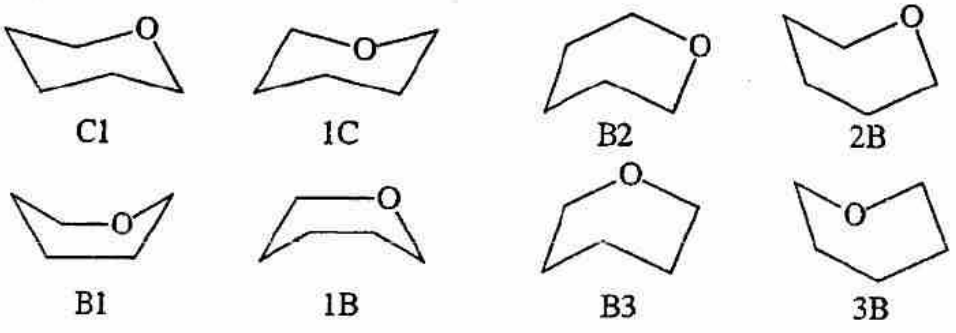
Khi hòa tanvào nước thì 2 dạng này chuyển sang nhau tạo một cân bằng và đi đôi với sự thay đổi góc quay cực và hỗn hợp cân bằng ứng với 62% đồng phân β và 38% đồng phân α của glucopyranose.

Hiện tượng chuyển quay là một minh chứng chắc chắn cho dạng công thức vòng của D-glucose.

21.2.2.3. Công thức cấu dạng

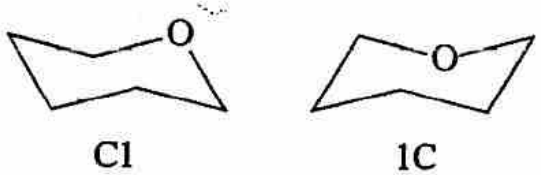
Như trên đã nêu, dạng công thức vòng của D-glucose tương ứng với dị vòng 5 cạnh (furan) và 6 cạnh (pyran) nhưng dạng chủ yếu là vòng 6 cạnh có tên là glucopyranose.

Vòng này tương ứng với vòng no cyclohexan. Vì vậy trong không gian tồn tại các cấu dạng sau:



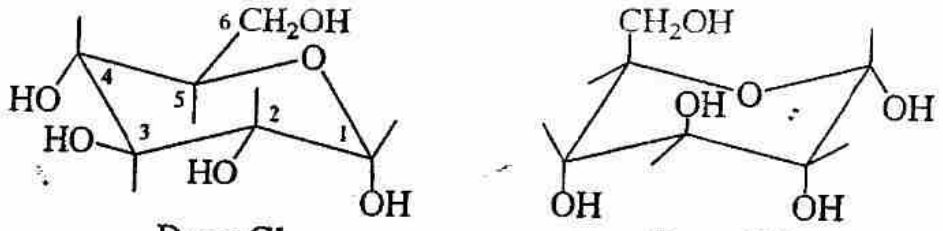
Theo River, cấu dạng C1 là bền nhất vì có nhiều nhóm OH có liên kết vành (equatorial). Vì vậy các monosaccharid đóng vòng 6 cạnh thường có cấu dạng ghế (C1).

Vòng 6 cạnh của monosaccharid tồn tại ở 2 cấu dạng ghế C1 và 1C:



Tất cả các monosaccharid vòng 6 cạnh đều có khả năng tồn tại theo 2 cấu dạng trên.

Như vậy α-D-glucopyranose có thể tồn tại 2 cấu dạng C1 và 1C:



Dạng C1 Dạng 1C

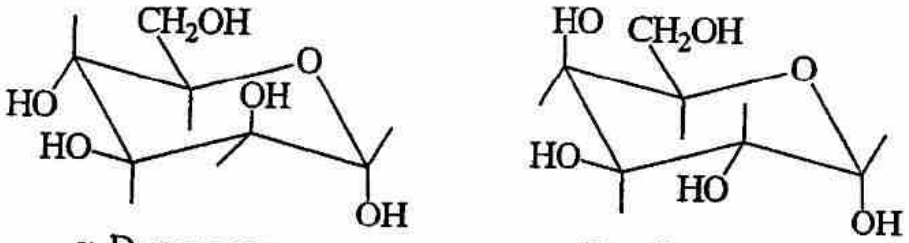
α-D-glucopyranose

Trong dạng C1: α-D-glucopyranose có các nhóm OH và CH_2OH có vị trí equatorial (nhóm thế hướng vành (e)) trừ nhóm OH bán acetal ở vị trí carbon số 1 có vị trí axial (nhóm thế hướng trục (a)).

Còn trong dạng 1C thì các nhóm thế OH và CH_2OH đều có vị trí axial (a) trừ nhóm OH ở carbon số 1 có vị trí equatorial (e). Trong 2 dạng đó thì dạng C1 bền hơn 1C vì các nhóm OH và CH_2OH của dạng C1 có năng lượng thấp hơn dạng 1C.

Các monosaccharid khác nhau thì các nhóm OH và CH_2OH có vị trí tuỳ thuộc vào từng chất cụ thể.

Ví dụ:



α-D-manopyranose α-D-galactopyranose

21.2.3. Danh pháp của monosaccharid

21.2.3.1. Danh pháp quốc tế

Tên của monosaccharid xuất phát từ tên theo tiếng Hy Lạp chỉ số nguyên tử carbon cộng thêm tiếp vĩ ngữ "ose":

Ví dụ: $C_4H_8O_4$: Tetrose

$C_5H_{10}O_5$: Pentose

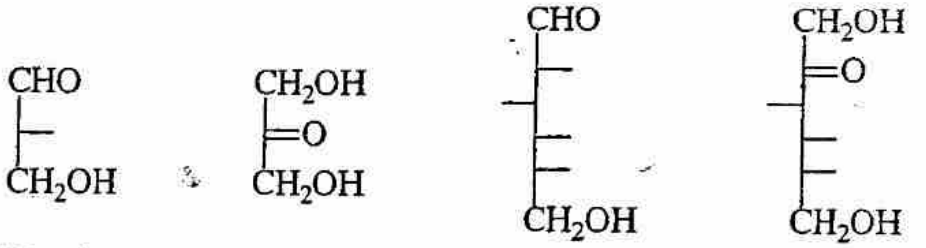
$C_6H_{12}O_6$: Hexose

Ngoài ra còn tùy thuộc vào cấu tạo mà chúng còn có thêm tiếp đầu ngữ khác nhau.

- Đối với dạng mạch hở:

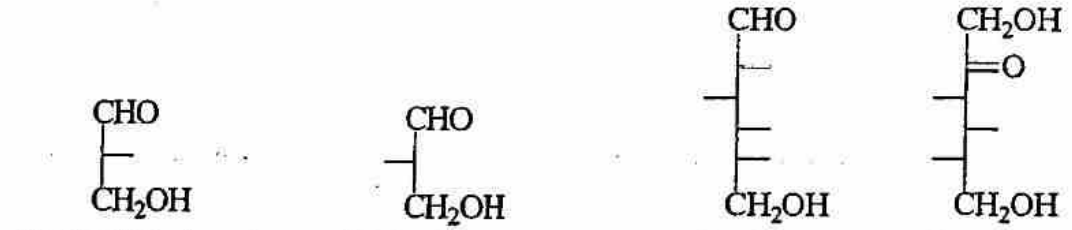
  + Nhóm carbonyl của monsaccharid là carbonyl aldehyd thì cộng thêm tiếp đầu ngữ "aldo" còn carbonyl ceton thì thêm "ceto".

Ví dụ:



Aldotriose Cetotriose Aldohexose Cetohexose

+ Tuỳ theo vị trí nhóm OH ở nguyên tử carbon bất đối xứng gần với nhóm OH alcol bậc 1 nhất (hay nói cách khác là ở nguyên tử carbon bất đối xứng xa nhóm carbonyl nhất) mà có thêm ký hiệu D hay L. Nếu nhóm OH này ở cùng phía với OH của aldehyd D-glyceric (ở phía phải khung carbon trong công thức hình chiếu Fischer) thì xếp vào đường dãy D (ví dụ: D-glucose) và ngược lại thì xếp vào dãy L (ví dụ: L-sorbose):



Aldehyd D-glyceric Aldehyd L-glyceric D-glucose L-sorbose

– Đối với dạng vòng bán acetal:

Tên của monosaccharid được gọi theo tên vòng. Vòng bán acetal 5 cạnh tương ứng với dị vòng furan còn vòng 6 cạnh tương ứng với dị vòng γ-pyran:

Furan γ-Pyran

Cấu tạo tên cho công thức dạng vòng như sau: tên của monosaccharid được gọi theo tên riêng của chúng cộng với tên vòng bán acetal và thêm tiếp vĩ ngữ "ose".

Ví dụ:

α-D-glucopyranose β-D-fructofuranose

21.2.3.2. Danh pháp thông thường

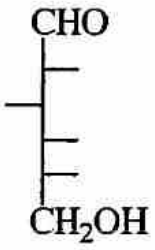
Tên monosaccharid được gọi theo nguồn gốc.

Ví dụ: glucose, galactose, fructose, manose...

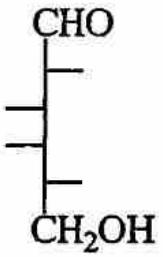
21.2.3.3. Danh pháp Kahn - Ingol - Preglog (danh pháp R, S)

Danh pháp này không thông dụng nhưng đôi khi được sử dụng trong ngành Dược để gọi tên các thuốc.

Ví dụ:



D-glucose
(2R, 3S, 4R, 5R) penta hydroxy 2,3,4,5,6-hexanal



D-galactose
(2R, 3S, 4S, 5R) penta hydroxy 2,3,4,5,6-hexanal

21.2.4. Đồng phân của monosaccharid

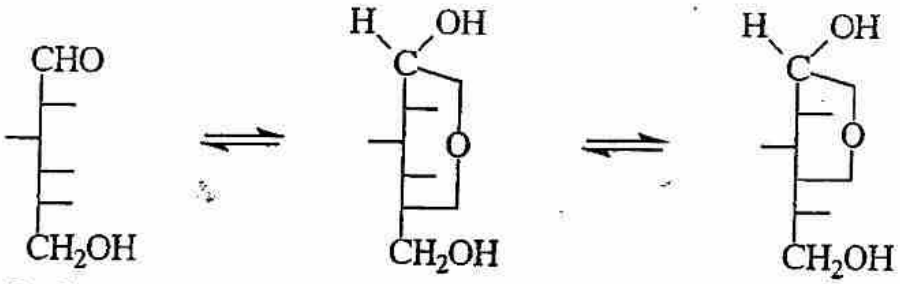
Do đặc điểm cấu tạo, monosaccharid có 2 loại đồng phân chính: đồng phân cấu tạo và đồng phân quang học.

21.2.4.1. Đồng phân cấu tạo

– Đồng phân hỗ biến:

Là đồng phân do cân bằng hỗ biến giữa dạng mạch hở carbonyl tự do với dạng vòng bán acetal và giữa vòng lớn với vòng nhỏ (ví dụ: pyranose với furanose).

D-glucose trong dung dịch nước có cân bằng hỗ biến giữa dạng mạch hở carbonyl tự do với dạng vòng bán acetal:



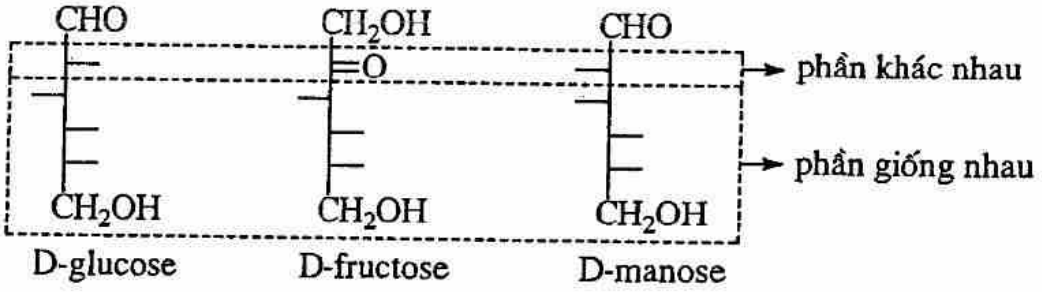
D-glucose α-D-glucopyranose α-D-glucofuranose

Như ở phần cấu tạo đã chứng minh, dạng vòng chính của D-glucose là vòng 6 (pyranose).

– Đồng phân epimer:

Là các đồng phân cấu tạo do sự khác nhau ở cấu hình của một nguyên tử carbon bất đối của monosaccharid.

Ví dụ: hexose ($C_6H_{12}O_6$) có các epimer sau:



D-glucose D-fructose D-manose

Đồng phân aldo - ceto là một dạng epimer.

– Đồng phân anomer (hay còn gọi là đồng phân α, β):

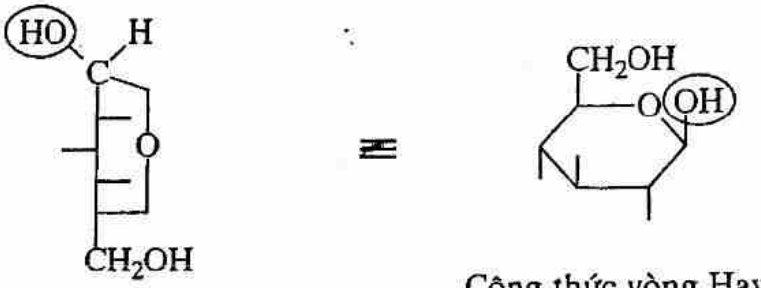
Đồng phân anomer do sự khác nhau về vị trí nhóm OH bán acetal của monosaccharid trong công thức dạng vòng. Nếu OH bán acetal ở phía phải khung carbon, cùng phía với nhiều nhóm OH hơn trong công thức hình chiếu Fischer hoặc là ở phía dưới mặt phẳng vòng trong công thức vòng Haworth thì gọi là đồng phân α và ngược lại là đồng phân β.

D-glucose có 2 đồng phân anomer:

+ α-D-glucopyranose:

Công thức hình chiếu Fischer Công thức vòng Haworth

+ β-D-glucopyranose:



Công thức hình chiếu Fischer — Công thức vòng Haworth

Tương tự như vậy D-fructose có 2 đồng phân α, β:

α-D-fructofuranose — β-D-fructofuranose

21.2.4.2. Đồng phân quang học

Monosaccharid có đồng phân quang học do có carbon bất đối xứng. Công thức tính số đồng phân quang học theo công thức chung: 2^n với n là số carbon bất đối xứng, hình thành các cặp đối quang và hỗn hợp racemic.

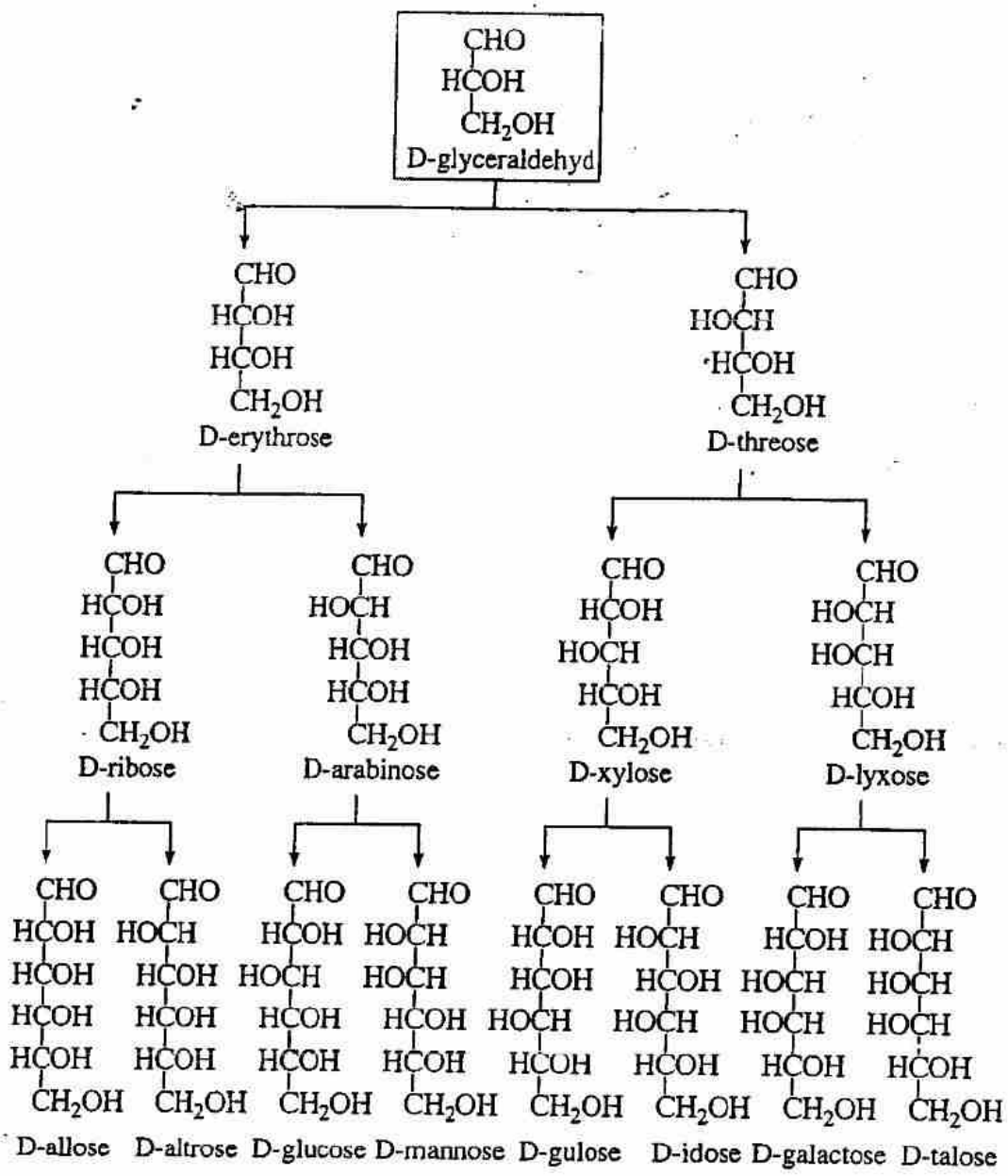
a. Cấu hình tương đối: khi xét các đồng phân quang học của monosaccharid, người ta liên hệ với công thức hình chiếu Fischer của monosaccharid đơn giản nhất là aldehyd glyceric:

Aldehyd D-glyceric — Aldehyd L-glyceric

Monosaccharid có nhóm OH của carbon bất đối xứng cuối cùng (carbon bất đối xứng ở xa nhóm carbonyl nhất) cùng phía với OH của carbon bất đối xứng của aldehyd D-glyceric (ở phía phải khung carbon trong công thức hình chiếu Fischer) thì được xếp vào đường dãy D và ngược lại là dãy L.

Như vậy dãy D và dãy L của monosaccharid trong công thức hình chiếu Fischer, chỉ xét đến vị trí các nhóm thế ở một trung tâm bất đối xứng cuối cùng mà không xét đến các trung tâm bất đối xứng khác.

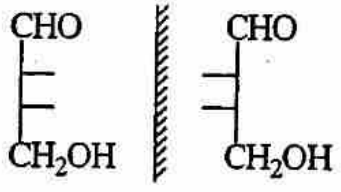
Hầu hết các monosaccharid có trong thiên nhiên đều thuộc dãy D. Như vậy từ hợp chất monosaccharid đơn giản nhất là aldehyd D-glyceric có 3 nguyên tử carbon nếu mạch carbon được kéo dài thêm sẽ tạo thành một chuỗi các monosaccharid dãy D khác nhau:



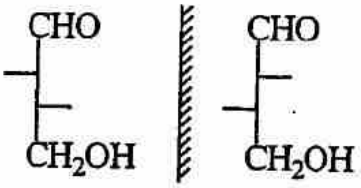
Hình 21.1. Một số đường dãy D xuất phát từ D-glyceraldehyd

Các aldose có 4 nguyên tử carbon, nếu các nhóm thế ở 2 carbon bất đối xứng có cấu hình tương đối giống nhau (các nhóm OH ở cùng một phía khung carbon trong công thức hình chiếu Fischer) được gọi là erythrose và ngược lại gọi là threose. Xuất phát từ tên erythrose và threose, người ta đã đưa ra các tiếp đầu ngữ erythro và threo để chỉ cấu hình của các phân tử có 2 carbon bất đối.

Ví dụ: $C_4H_8O_2$



Cặp đối quang erythrose



Cặp đối quang threose

b. Cấu hình tuyệt đối của monosaccharid được thể hiện ở cấu hình của mỗi carbon bất đối theo danh pháp R-S. Ví dụ D-glucose có cấu hình tuyệt đối là (2R,3S,4R,5R) pentahydroxy-2,3,4,5,6-hexanal.

21.2.5. Tính chất của monosaccharid

Monosaccharid đều ở trạng thái rắn, kết tinh, phần lớn chúng có vị ngọt, bị phân hủy bởi nhiệt. Dễ tan trong nước, không tan trong dung môi hữu cơ. Dung dịch trong nước có hiện tượng chuyển quay (thay đổi góc quay cực) do có cân bằng giữa 2 dạng đồng phân α và β.

Do đặc điểm cấu tạo, monosaccharid có nhiều tính chất hóa học đặc biệt, có thể phân thành 3 nhóm tính chất hóa học chính:

- Phản ứng của dạng mạch hở carbonyl tự do.
- Phản ứng của dạng vòng bán acetal.
- Phản ứng của toàn bộ phân tử.

Sau đây là tính chất của từng nhóm:

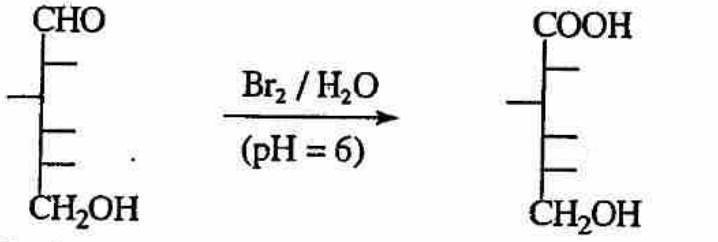
21.2.5.1. Phản ứng của dạng mạch hở

a. Phản ứng oxy hóa:

Dạng mạch hở do có nhóm carbonyl nên monosaccharid dễ bị oxy hoá. Tuỳ tác nhân oxy hóa có thể tạo thành các sản phẩm khác nhau.

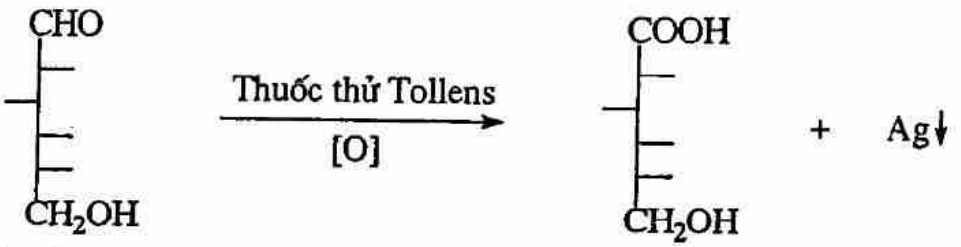
– Oxy hóa nhóm carbonyl tạo acid polyalcol (acid aldonic).

+ Oxy hóa bằng Brom trong nước ở pH = 6:



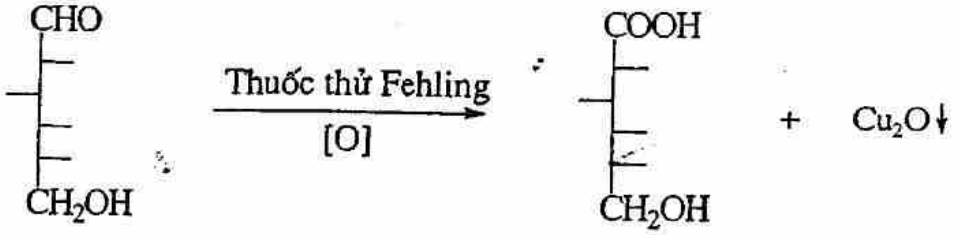
D-glucose — Acid D-gluconic

+ Oxy hóa bằng thuốc thử Tollens (Ag^+/NH_4OH):



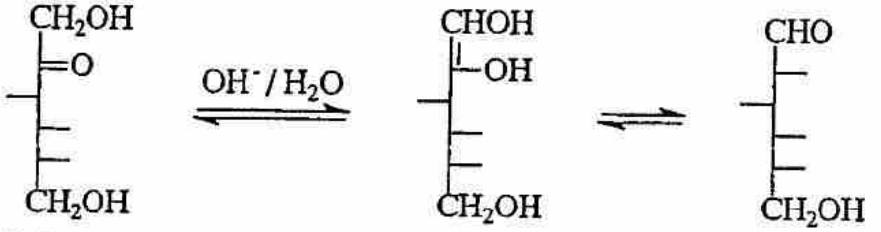
D-glucose — Acid D-gluconic

+ Oxy hóa với thuốc thử Fehling (Cu^{++}/muối kép K, Na tactrat):



D-glucose — Acid D-gluconic

Khi oxy hóa các monosaccharid bằng thuốc thử Tollens, Fehling thì phản ứng xảy ra trong môi trường kiềm nên các aldose và cetose có hỗ biến enol ⇌ ceton, vì vậy các aldose và cetose cho cùng một sản phẩm là acid aldonic sau đó bẻ gãy phân tử tạo hỗn hợp các acid hữu cơ:



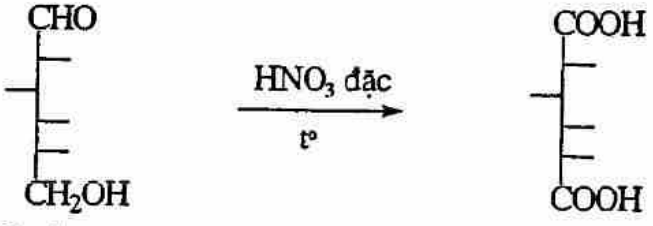
D-fructose (Dạng cetol) — (Dạng endiol) — D-glucose (Dạng aldol)

Phản ứng oxy hóa glucose bằng thuốc thử Fehling tạo sản phẩm phụ là tủa đỏ gạch Cu_2O được ứng dụng trong sinh hóa lâm sàng để kiểm tra nhanh lượng đường có trong nước tiểu của bệnh nhân tiểu đường.

Acid aldonic của D-glucose có tên là acid D-gluconic (acid polyalcol) được sử dụng trong ngành Dược dưới dạng muối calci gluconat làm thuốc bổ dưỡng.

– Oxy hóa mạnh tạo thành diacid alcol có tên chung là acid aldaric. Acid aldaric của D-glucose có tên là acid D-glucaric.

Khi cho aldose phản ứng với một tác nhân oxy hóa mạnh như HNO_3 đặc thì cả đầu mạch và cuối mạch của aldose đều bị oxy hóa chuyển thành nhóm carboxyl. Khi đó aldose chuyển thành acid aldaric (diacid alcol):

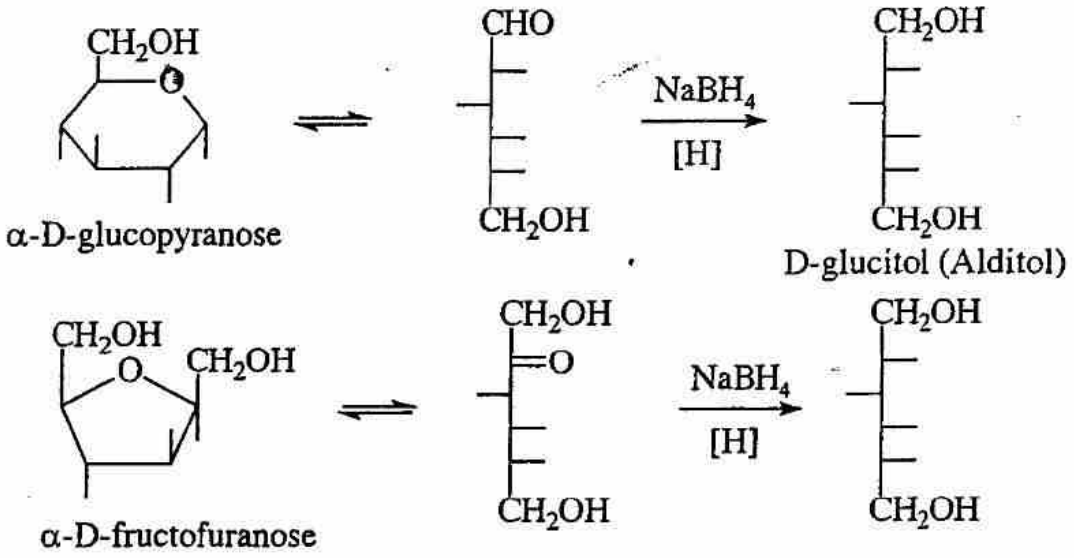


D-glucose — Acid D-glucaric

b. Phản ứng khử hóa:

Monosaccharid chứa một nhóm carbonyl và nhiều nhóm OH alcol, trong dung dịch luôn ở dạng cân bằng hỗ biến giữa dạng mạch hở với nhóm carbonyl tự do và dạng vòng bán cetal. Tuy tỷ lệ dạng mạch hở (5%) ít hơn dạng vòng (95%) nhưng monosaccharid vẫn cho đầy đủ các tính chất của nhóm carbonyl tự do. Chúng dễ cho phản ứng khử hóa nhóm carbonyl thành nhóm OH alcol

với sự có mặt tác nhân khử đặc biệt là natriborohydrid ($NaBH_4$) hoặc liti nhôm hydrid ($LiAlH_4$). Khi đó các aldose và cetose đều tạo thành một polyalcol đặc biệt gọi là alditol.

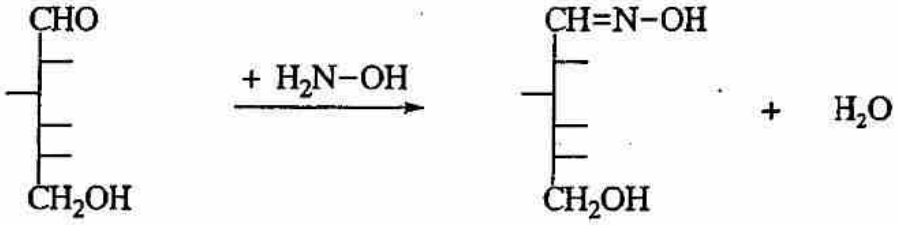


D-glucitol là một polyalcol có trong thiên nhiên, trong thành phần của các quả chín. Nó có vị ngọt được sử dụng làm vị ngọt thay thế đường trong nhiều thực phẩm dùng cho người bệnh phải kiêng dùng đường khử với tên khác là D-sorbitol.

c. Phản ứng thay thế oxy của nhóm carbonyl:

Do có nhóm carbonyl nên monosaccharid dễ cho một số phản ứng thay thế oxy của nhóm carbonyl bằng phản ứng cộng ái nhân vào nhóm carbonyl tiếp sau đó là phản ứng loại nước với các hợp chất có công thức $H_2N–B$ khác nhau tạo thành các sản phẩm khác nhau:

– Phản ứng tạo oxim:

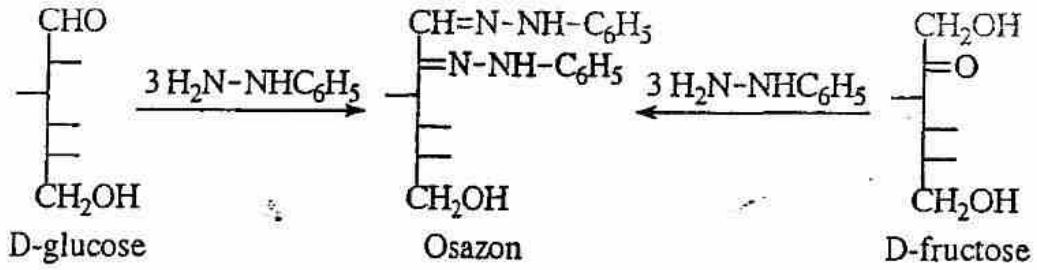


Oxim của monosaccharid là những chất kết tinh, có nhiệt độ nóng chảy xác định.

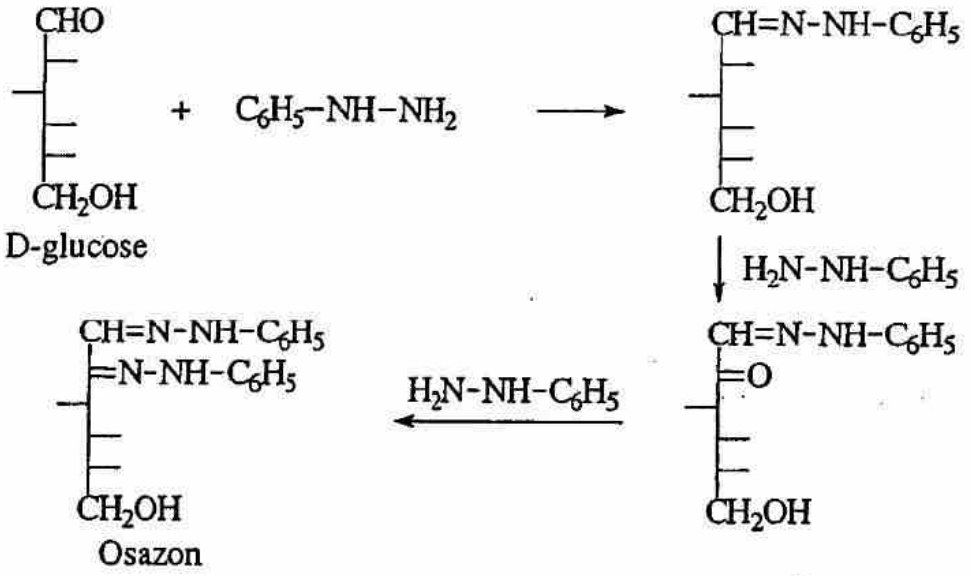
– Phản ứng tạo oxazon:

Khi đun nóng với phenyl hydrazin, monosaccharid sẽ tạo thành một chất kết tủa tinh thể có điểm chảy và hình thể xác định gọi là osazon.

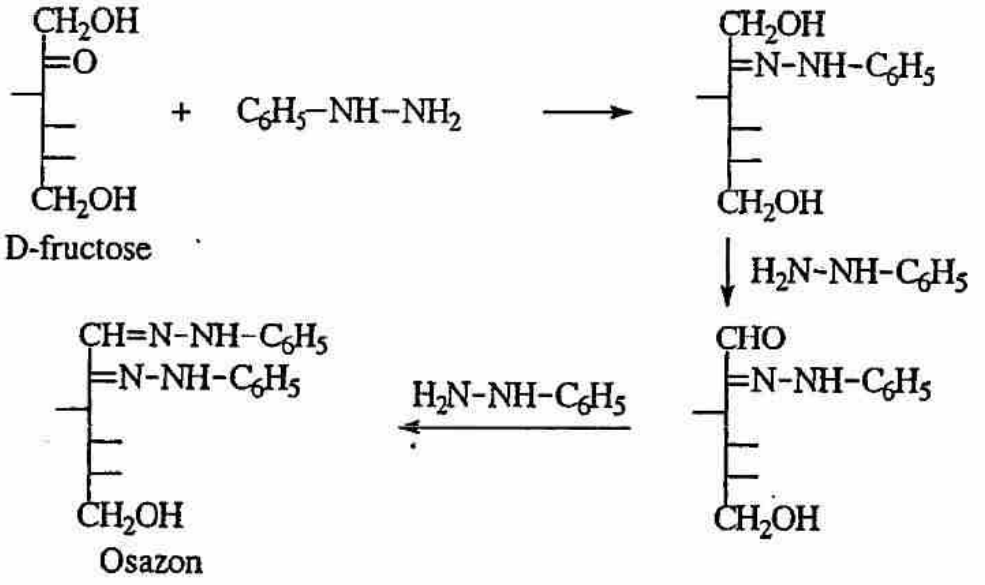
Osazon là phenyl hydrazon kép ở carbon C_1 và C_2 của monosaccharid. Vì vậy các đồng phân epimer cho cùng một osazon. Ví dụ: D-glucose và D-fructose cho cùng một osazon có tinh thể hình bông lúa với nhiệt độ nóng chảy như nhau.



Trong phản ứng này, cứ 1 phân tử carbohydrat phản ứng với 3 phân tử phenyl hydrazin. Phản ứng qua các giai đoạn sau:



D-fructose cũng phản ứng với 3 phân tử phenyl hydrazin tạo thành osazon tương tự như D-glucose:



d. Phản ứng Kiliani-Fischer (phản ứng kéo dài phân tử):

Các tính chất hóa học đặc biệt của monosaccharid chỉ có thể được làm sáng tỏ bằng việc giải thích các mối quan hệ giữa chúng. Một trong những phương pháp nghiên cứu đó là phản ứng tổng hợp Kiliani-Fischer.

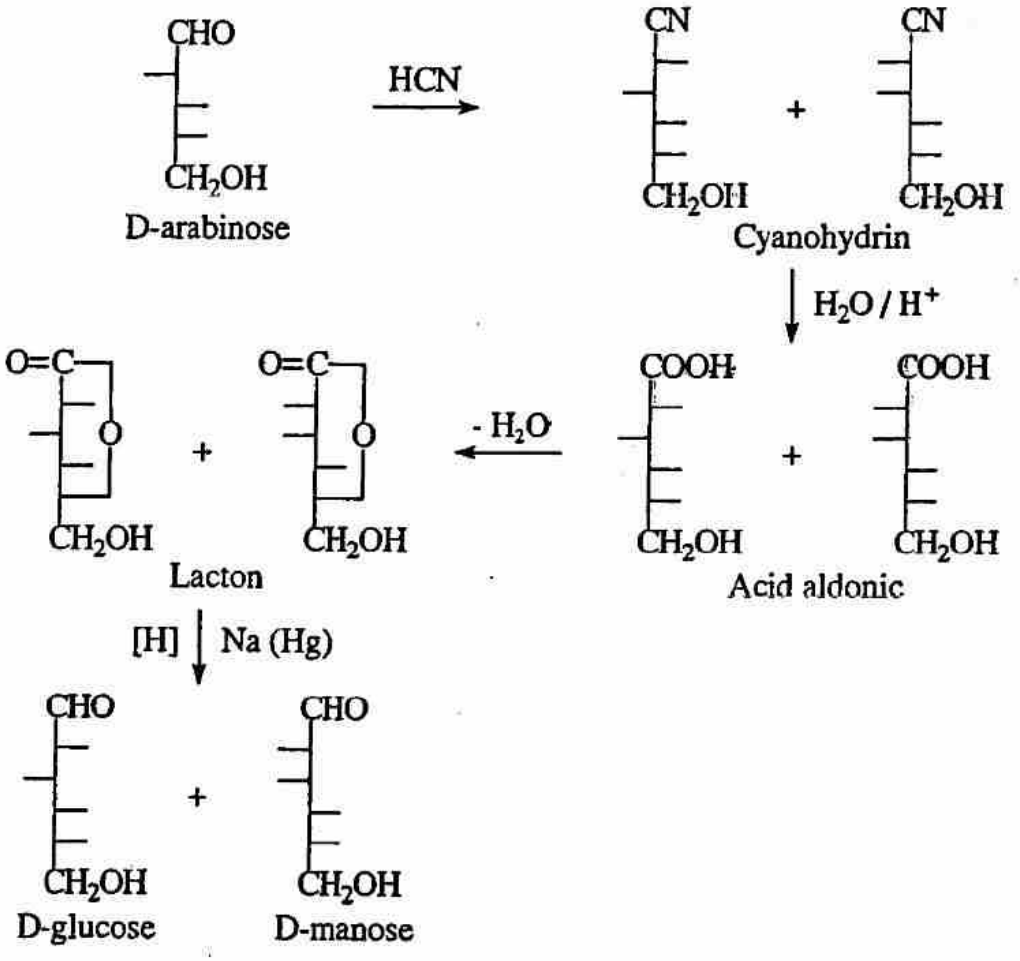
Năm 1886, Henrich Kiliani đã nghiên cứu phản ứng tạo cyanohydrin của các aldose.

Năm 1890, Fischer đã sử dụng kết quả nghiên cứu của Kiliani và cho ra đời một phương pháp mới, chuyển nhóm nitril của cyanohydrin thành nhóm aldehyd, như vậy sẽ tạo thành một aldose mới có số nguyên tử carbon nhiều hơn aldose ban đầu 1 carbon. Phản ứng này được gọi là phản ứng Kiliani-Fischer gồm các giai đoạn sau:

- Chuyển aldose thành cyanohydrin có số carbon nhiều hơn aldose 1 carbon (Kiliani).
- Chuyển cyanohydrin thành aldose mới có số carbon bằng số carbon của cyanohydrin (Fischer) gồm các bước:
  + Thủy phân cyanohydrin thành acid aldonic.
  + Tạo vòng lacton (ester nội).
  + Khử hóa lacton thành aldose.

Kết quả phản ứng tạo thành một cặp epimer aldose có số carbon nhiều hơn aldose ban đầu 1 carbon.

Ví dụ: đi từ aldopentose là D-arabinosse bằng phản ứng Kiliani-Fischer sẽ tạo thành 2 aldohexose là D-glucose và D-manose:



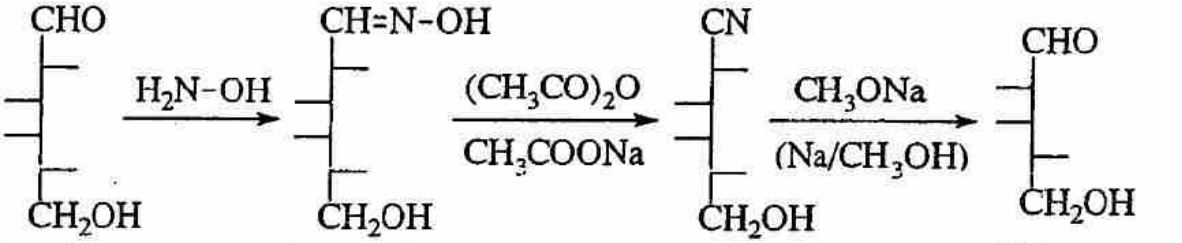
e. Phản ứng thoái phân Wohl (cắt ngắn phân tử):

Đây là phản ứng ngược với phản ứng Kiliani-Fischer, được dùng để tổng hợp aldose có số carbon ít hơn đi từ aldose có số carbon nhiều hơn.

Quá trình phản ứng qua các giai đoạn sau:

- Chuyển nhóm aldehyd của aldose thành nhóm nitril (tạo cyanohydrin có số nguyên tử carbon bằng aldose ban đầu).
- Loại HCN từ cyanohydrin tạo thành aldose có số nguyên tử carbon ít hơn cyanohydrin 1 carbon.

Ví dụ: từ D-galactose là một aldohexose có 6 carbon bằng phản ứng Wohl tạo thành một aldose pentose là D-lyxose.



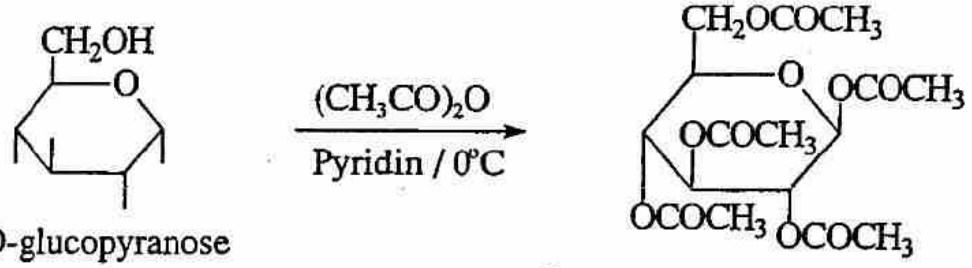
D-galactose (Aldohexose) — Oxim — Cyanohydrin — D-lyxose (Aldopentose)

21.2.5.2. Phản ứng của dạng vòng bán acetal của monosaccharid

Trong dung dịch nước có cân bằng hỗ biến giữa 5% dạng mạch hở và 95% dạng vòng bán acetal của monosaccharid. Vì vậy ngoài các phản ứng do dạng mạch hở còn có các phản ứng đặc biệt do dạng mạch vòng bán acetal.

a. Phản ứng ester hóa:

Khi monosaccharid phản ứng với tác nhân ester hóa (các dẫn chất của acid như anhydrid hay clorid acid) với sự có mặt xúc tác base (pyridin) sẽ xảy ra phản ứng vào tất cả các nhóm OH của monosaccharid ở dạng vòng bán acetal:



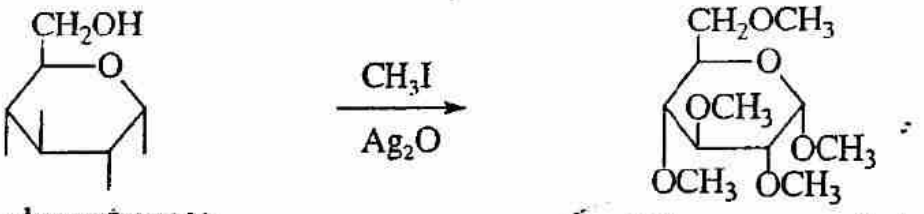
α-D-glucopyranose

Penta o-acetyl β-D-glucopyranose
(Hiệu suất 91%)

b. Phản ứng ether hóa:

Tuỳ theo tác nhân ether hóa mà sản phẩm khác nhau:

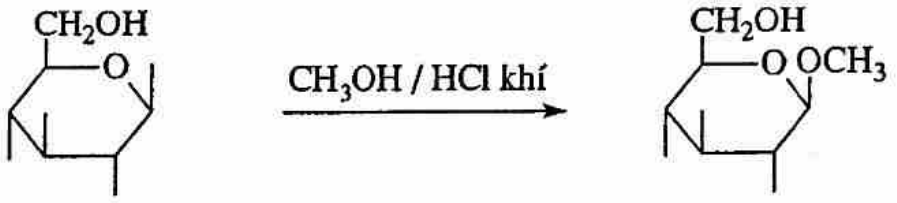
- Với alkyl halogenid (RI) có mặt xúc tác base yếu (Ag_2O) sẽ tạo ether ở cả 5 vị trí:



α-D-glucopyranose

Ether penta methyl
α-D-glucopyranosid

– Với alcol có mặt HCl khí thì chỉ có nhóm OH bán acetal tham gia phản ứng ether hóa tạo thành acetal:



β-D-glucopyranose

Methyl β-D-glucopyranosid

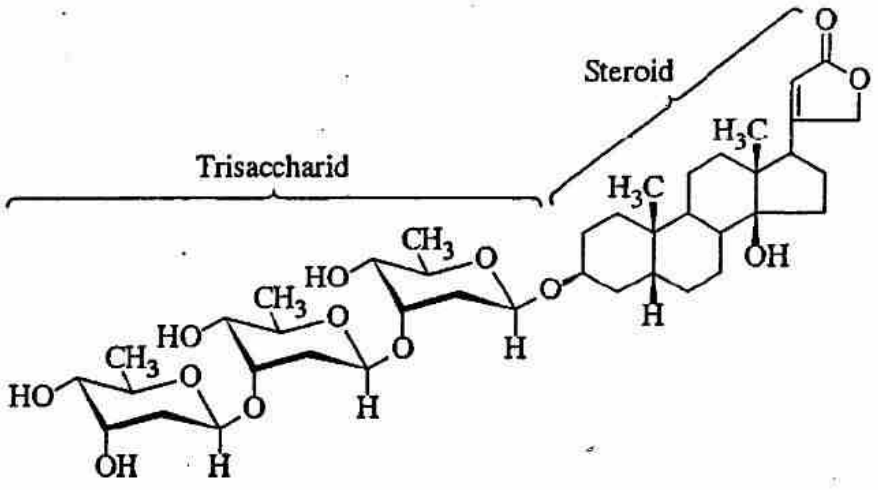
Các acetal của carbohydrat có tên là "glycosid". Cách gọi tên glycosid như sau: tên gốc R của acetal + tên carbohydrat đổi tận cùng "ose" thành "osid".

Methyl β-D-glucopyranosid
(Methyl β-D-glucosid)

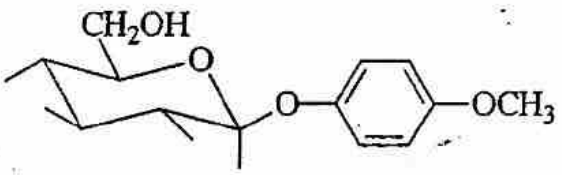
Methyl α-D-fructofuranosid
(Methyl α-D-fructosid)

Glycosid là acetal của carbohydrat nên nó không hỗ biến sang dạng mạch hở được do đó nó không có tính khử. Glycosid bị thủy phân trong môi trường acid. Trong thiên nhiên glycosid có trong thực vật dưới dạng kết hợp. Ví dụ:

+ Digitoxin có trong lá Digitalis:



+ Methyl larbutin là 1 glycosid có trong lá cây lê:



Các glycosid thiên nhiên đều thuộc nhóm β-glycosid. Nhiều glycosid thiên nhiên được dùng làm thuốc.

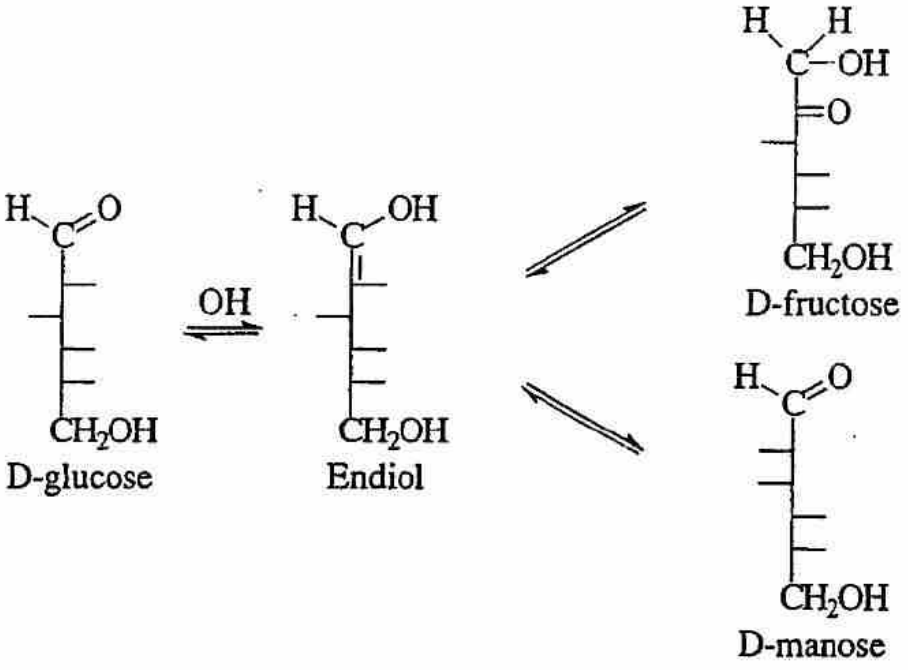
Để phân loại các glycosid thiên nhiên người ta căn cứ vào phần không đường (aglycon) gắn vào carbohydrat. Có các nhóm sau:

- Glycosid mạch hở: phần không đường là các alcol thấp.
- Glycosid phenol: phần không đường là phenol.
- Phytosterol: các glycosid trợ tim và saponin thuộc nhóm steroid có chứa nhóm OH alcol dưới dạng glycosid.
- Glycosid senevol: có chứa lưu huỳnh. Khi thủy phân tạo thành monosaccharid và senevol R–N=C=S.
- Glycosid có chứa nitơ, chứa HCN... như các acid nucleic, nucleotid, cerebrosid... liên kết với monosaccharid có trong nhân tế bào.

21.2.5.3. Phản ứng của toàn bộ phân tử

Monosaccharid phản ứng với kiềm cho kết quả khác nhau:

- Với kiềm loãng ở nhiệt độ thường: Monosaccharid bị epimer hóa:



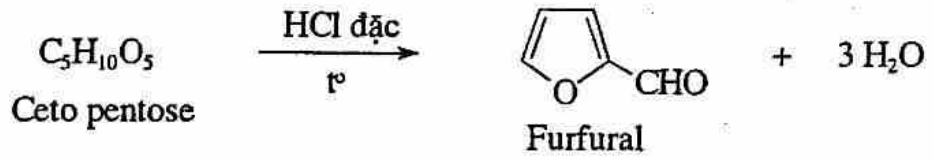
- Với kiềm đặc hoặc kiềm loãng và nhiệt độ:

Mạch carbon của monosaccharid bị bẻ gãy tạo thành hỗn hợp các chất khác nhau dễ bị oxy hóa tạo các sản phẩm tương ứng.

Ví dụ: D-glucose và D-fructose khi đun nóng với kiềm tạo thành hỗn hợp các acid hữu cơ như acid lactic (CH_3–CHOH–COOH), acid acetic (CH_3COOH), acid formic (HCOOH).

21.2.5.4. Phản ứng đặc biệt

– Khi đun nóng với acid vô cơ, các pentose bị loại 3 phân tử nước tạo thành furfural:



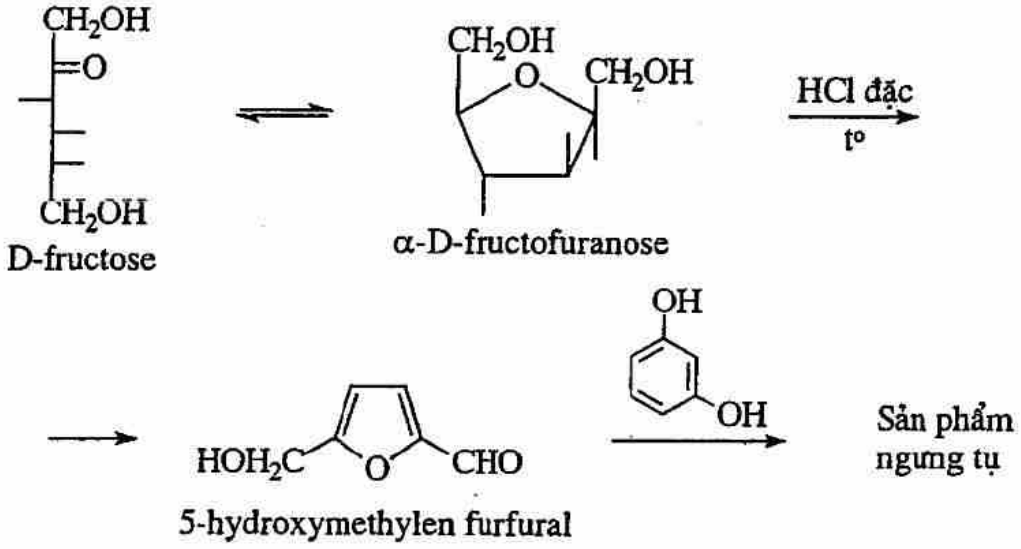
– Phản ứng Xelivanop:

Dưới tác dụng của HCl đặc và nhiệt độ các ceto hexose và ceto pentose tạo thành hydroxy methyl furfural và furfural. Các chất này ngưng tụ với resorxin tạo thành phẩm vật ngưng tụ có màu đỏ anh đào.

Các aldose không cho phản ứng này.

Phản ứng được ứng dụng để phân biệt aldose và cetose.

Ví dụ:



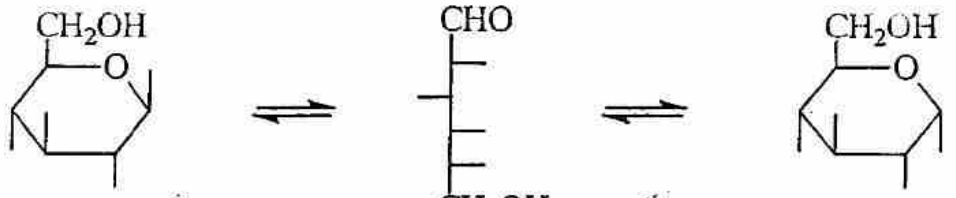
D-glucose là một aldo hexose không cho phản ứng này.

21.2.6. Chất điển hình

21.2.6.1. D-glucose

D-glucose là chất rắn, kết tinh, có vị ngọt, bị phân hủy bởi nhiệt, dễ tan trong nước, khó tan trong các dung môi hữu cơ.

Dung dịch trong nước có cân bằng hỗ biến:



β-D-glucopyranose
(66%)

D-glucose

α-D-glucopyranose
(34%)

Vì vậy có hiện tượng thay đổi góc quay do có cả 2 đồng phân αvà β. Đồng phân α có α_D = +112,2° còn β có α_D = +18,7°. Dung dịch mới pha có góc quay chưa ổn định. Khi dung dịch ổn định có α_D = +52,5° do đồng phân α chuyển từ α_D = +112,2° đến +52,5°, còn đồng phân β chuyển từ +18,7° đến +52,5°.

D-glucose có thể điều chế bằng cách đi từ nguyên liệu thiên nhiên là polysaccharid (tinh bột, cellulose).

$$(C_6H_{11}O_5)_n \xrightarrow[t^o]{H_2O / H^+} n\ C_6H_{12}O_6$$

Glucose được dùng trong ngành Dược làm thuốc bổ dưỡng dưới các dạng khác nhau: dung dịch 30% trong nước gọi là huyết thanh ngọt ưu trương, còn dung dịch 5% trong nước gọi là huyết thanh ngọt đẳng trương.

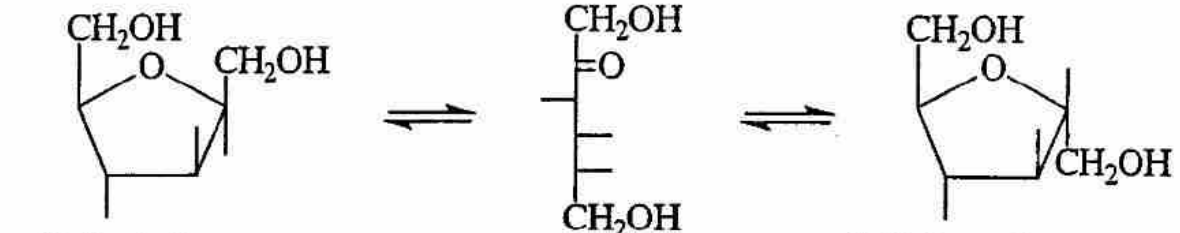
Glucose còn được dùng làm tá dược, làm ngọt thuốc và dùng như một thực phẩm.

D-glucose có dưới dạng tự do trong các quả chín cùng với D-fructose và sacarose. Trong máu người và các động vật luôn luôn có một tỷ lệ nhất định D-glucose. D-glucose là thành phần cấu tạo của các polysaccharid có trong thiên nhiên như tinh bột, cellulose. Trong công nghiệp, D-glucose được điều chế bằng cách thủy phân tiinh bột, cellulose. D-glucose kết tinh ngậm 1 phân tử nước là dạng α-D-glucopyranose.

21.2.6.2. D-fructose (Levulose) ($C_6H_{12}O_6$)

D-fructose là một ceto hexose có vị ngọt gấp 3 lần vị ngọt của D-glucose. D-fructose khan nước có nhiệt độ nóng chảy là 102 - 104°C.

Dung dịch trong nước có $[\alpha]_D^{20^0C}$ = - 92° ở thể cân bằng giữa dạng mạch hở với 2 dạng vòng bán acetal:



α-D-fructofuranose

D-fructose

β-D-fructofuranose

D-fructose ở dạng tự do trong qủa chín, đặc biệt có nhiều trong mật ong.

21.2.6.3. L-sorbose ($C_6H_{12}O_6$)

L-sorbose là một đồng phân quang học không đối quang của D-fructose:

D-fructose L-sorbose

L-sorbose là chất rắn kết tinh, có nhiệt độ nóng chảy là 165°C, năng suất quay cực $[\alpha]_D^{20^0C} = -43,5°$.

α-D-sorbofuranose là sản phẩm trung gian của quá trình tổng hợp acid L-ascorbic (vitamin C).

Trong thiên nhiên acid L-ascorbic có trong rau qủa.

21.3. OLIGOSACCHARID

Oligosaccharid là những hợp chất carbohydrat được tạo thành do các phân tử monosaccharid kết hợp với nhau bằng liên kết glycosid. Các phân tử oligosaccharid bao gồm số lượng ít (2 - 6) gốc monosaccharid (oligo = số ít).

Trong số các oligosaccharid, quan trọng nhất là nhóm disaccharid. Khi thủy phân disaccharid trong môi trường acid hoặc men thích hợp sẽ thu được 2 phân tử monosaccharid. Như vậy 2 phân tử monosaccharid kết hợp, loại 1 phân tử nước tạo liên kết glycosid hình thành ra disaccharid. Liên kết glycosid được tạo thành do phản ứng loại nước giữa hai nhóm OH của hai phân tử monosaccharid khác nhau để tạo thành acetal (glycosid) trong đó ít nhất phải có 1 nhóm OH bán acetal tham gia loại nước. Vì vậy sẽ có 2 trường hợp xảy ra:

21.3.1. Disaccharid khử

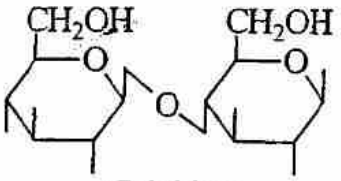
Sự loại nước tạo liên kết glycosid giữa một nhóm OH bán acetal của một phân tử monosaccharid với một nhóm OH alcol của phân tử monosaccharid khác. Kết quả tạo thành disaccharid còn lại một nhóm OH bán acetal. Do đó loại disaccharid này có khả năng hỗ biến sang dạng mạch hở carbonyl tự do nên có khả năng cho các phản ứng như monosaccharid. Nhóm disaccharid này gọi là "disaccharid khử". Các liên kết glycosid của disaccharid có thể là α-glycosid hoặc β-glycosid.

Ví dụ:

- Celobiose là một disaccharid khử thu được khi thủy phân cellulose, có chứa hai monosaccharid là β-D-glycopyranose loại nước tạo liên kết 1,4'-β-glycosid.

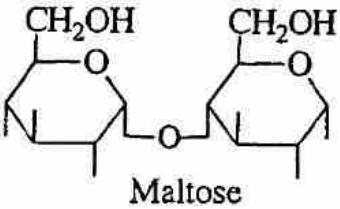
- Maltose là disaccharid tạo thành do thủy phân tinh bột bằng enzym có chứa hai monosaccharid là α-D-glycopyranose loại nước tạo liên kết 1,4'-α-glycosid.

$(C_6H_{10}O_5)_n$ (Cellulose) $\xrightarrow[\text{Enzym}]{H_2O}$



Celobiose
[4-O-(β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranose]

$(C_6H_{10}O_5)_n$ (Tinh bột) $\xrightarrow[\text{Enzym}]{H_2O}$

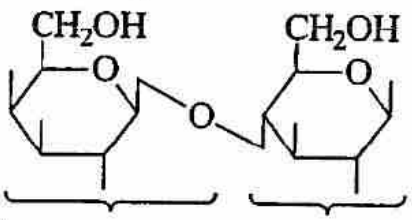


Maltose
[4-O-(α-D-glucopyranosyl α-D-glucopyranose]

Cả celobiose và maltose đều là disaccharid khử bởi vì chúng còn một nhóm OH bán acetal do đó có thể hỗ biến sang dạng mạch hở carbonyl tự do nên có thể khử thuốc thử Tollens, Fehling và tạo osazon với phenyl hydrazin.

Do cấu trúc hóa học khác nhau, celobiose và maltose có tác dụng sinh học khác nhau. Celobiose không bị thủy phân bởi men, con người không tiêu hóa được. Maltose cũng là disaccharid khử nhưng lại bị thủy phân bởi enzym do đó con người có thể tiêu hóa được maltose.

- Lactose là disaccharid khử có trong sữa người và sữa trâu bò. Nó được dùng rộng rãi trong các công thức sữa và bánh kẹo cho trẻ em. Giống như celobiose và maltose, lactose cũng là disaccharid khử. Nó có hiện tượng chuyển quay và là một disaccharid khử có liên kết 1,4'-β-glycosid. Khác với celobiose và maltose, lactose được cấu tạo bởi hai monosaccharid khác nhau là D-glucose và D-galactose kết hợp với nhau tạo liên kết β-glycosid giữa OH bán acetal ở carbon số 1 của β-D-galactopyranose và OH alcol ở carbon số 4 của β-D-glucopyranose.



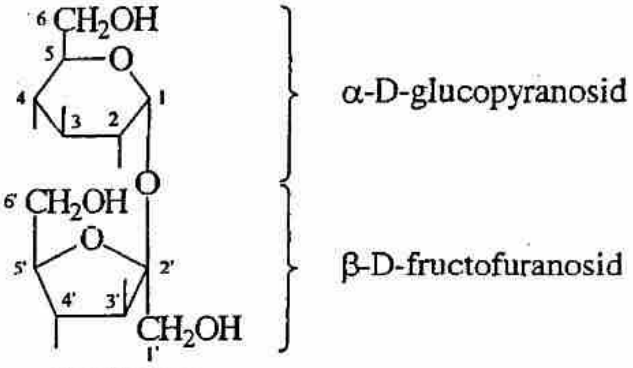
β-D-galactopyranosid β-D-glucopyranose

Lactose
[4-O-(β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranose]

21.3.2. Disaccharid không khử

Sự loại nước giữa một nhóm OH bán acetal của một phân tử monosaccharid với một nhóm OH bán acetal của phân tử monosaccharid thứ hai. Kết qủa tạo thành disaccharid không còn OH bán acetal. Do đó không thể hỗ biến sang dạng mạch hở carbonyl tự do. Vì vậy nhóm disaccharid này không cho các phản ứng khử như monosaccharid hay còn gọi là "disaccharid không khử".

Saccharose là một đường phổ biến. Nó có trong cây mía với tỷ lệ 20% trọng lượng, trong củ cải với tỷ lệ 15% trọng lượng. Saccharose có công thức $C_{12}H_{22}O_{11}$, là một disaccharid không khử. Khi thủy phân với acid tạo thành một phân tử D-glucose và một phân tử D-fructose. Sự loại nước của D-glucose và D-fructose tạo thành liên kết glycosid giữa nhóm OH bán acetal ở carbon số 1 của α-D-glucopyranose với nhóm OH bán acetal ở carbon số 2 của β-D-fructofuranose kết quả tạo thành saccharose không còn OH bán acetal nên không thể hỗ biến về dạng mạch hở carbonyl tự do được. Vì vậy saccharose không có tính khử hay nói cách khác chúng không cho các phản ứng như monosaccharid.



Saccharose

21.4. POLYSACCHARID

Polysaccharid là carbohydrat được cấu tạo bởi hàng trăm, hàng ngàn gốc monosaccharid kết hợp với nhau bằng liên kết glycosid. Về cấu tạo phân tử, polysaccharid chỉ còn nhóm OH bán acetal ở mắt xích cuối cùng do đó tỷ lệ rất nhỏ so với toàn bộ phân tử nên chúng không còn tính khử, không cho các phản ứng như của monosaccharid. Đại diện điển hình của nhóm này là cellulose và tinh bột, chúng được cấu tạo từ những đơn phân là D-glucose. Các phân tử glucopyranose kết hợp với nhau bằng liên kết glycosid khác nhau như liên kết α-glycosid trong tinh bột và β-glycosid trong cellulose. Trong thực vật, polysaccharid phổ biến nhất là cellulose và tinh bột. Ngoài ra còn có các polysaccharid là dẫn chất của D-galactose là galactosan, dẫn chất của D-manose là manosan, dẫn chất của D-fructose là fructosan...

Polysaccharid có trong thực vật với các chức phận khác nhau: có loại chất đóng vai trò dự trữ carbohydrat cho sự phát triển của cây, của hạt như: tinh bột, fructosan... Có chất đóng vai trò làm khung, tăng độ bền vững cơ học cho cây cối như cellulose. Trong phần này chỉ xét đến ba polysaccharid quan trọng:

- Tinh bột.
- Cellulose.
- Glycogen.

Cả ba loại này có công thức tổng quát là $(C_6H_{10}O_5)_n$.

21.4.1. Tinh bột

Tinh bột là một polysaccharid được tạo thành trong tế bào thực vật bằng phản ứng quang hợp giữa CO_2 và H_2O nhờ có chất diệp lục (chlorophyl) có trong thực vật:

$$m\,CO_2 + n\,H_2O \longrightarrow C_mH_{2n}O_n + m\,O_2$$

Trong mầm cây, tỷ lệ tinh bột rất cao, chiếm tới 70 - 80% trọng lượng. Ngoài ra nó còn được dự trữ ở các bộ phận khác của cây như trong hạt, quả, củ...

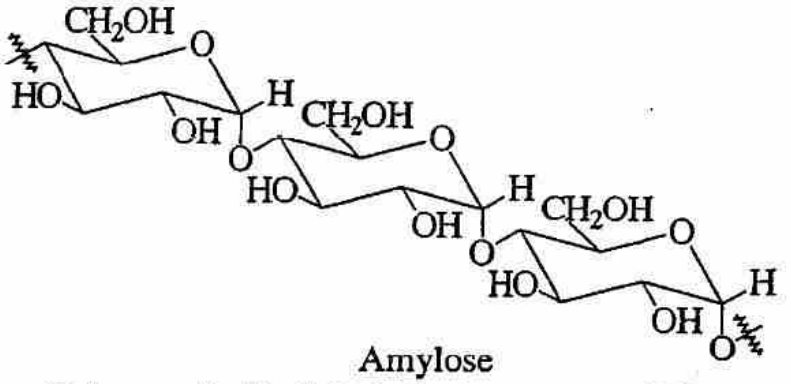
Ví dụ: củ khoai tây có tới 16 - 19% tinh bột, trong hạt ngũ cốc (hạt gạo, ngô, lúa mì) tỷ lệ tinh bột rất cao.

21.4.1.1. Cấu tạo của tinh bột

Tinh bột là hợp chất cao phân tử được cấu tạo bởi các đơn phân là D-glucose kết hợp tạo liên kết α-glycosid. Tinh bột gồm hai phần là amylose và amylopectin.

- Amylose: chiếm tỷ lệ 20% trong tinh bột. Phân tử amylose có thể có tới hàng trăm hàng ngàn đơn phân D-glucose liên kết với nhau bằng liên kết 1,4'-α-glycosid vì thế nó không phân nhánh. Sau đây là công thức của một phần amylose:

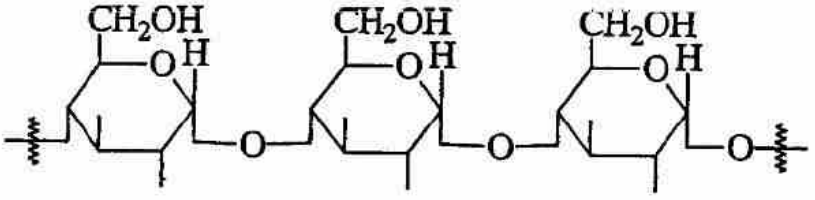
  + Công thức cấu dạng không gian:



Amylose

Polymer của [1-4'-O-(α-D-glucopyranosid)]

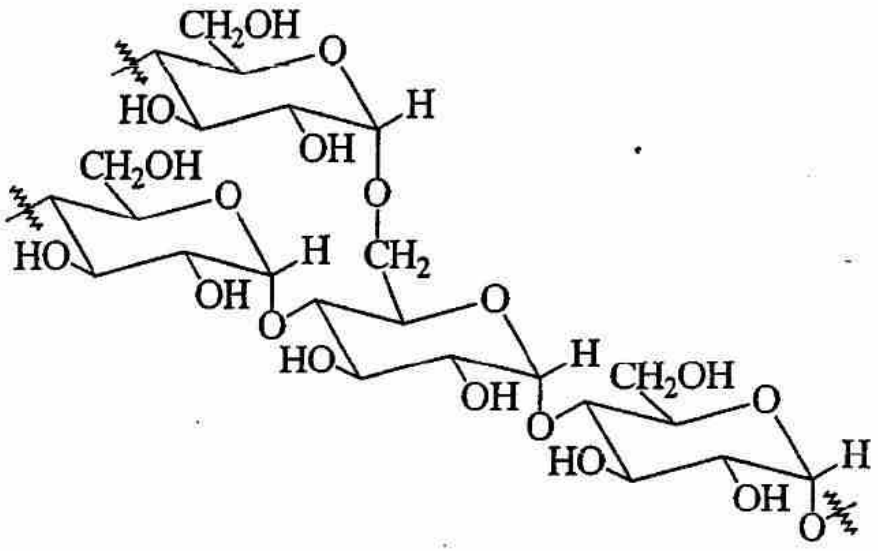
  + Công thức dạng phẳng theo Haworth:



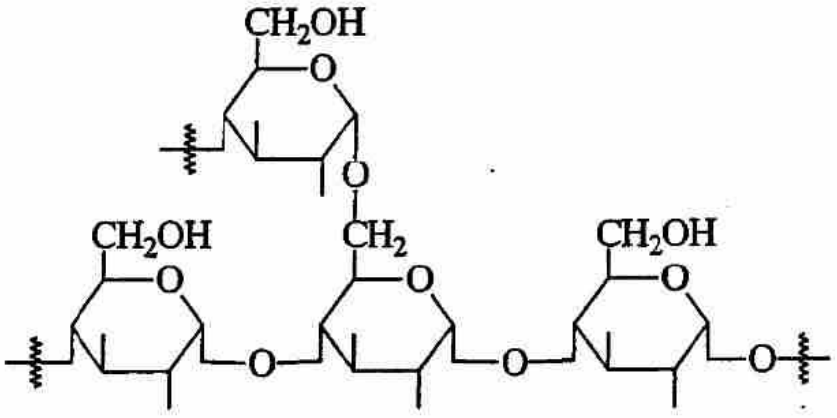
- Amylopectin: trong tinh bột, amylopectin chiếm tỷ lệ cao hơn so với amylose. Nó chiếm tới gần 80% trọng lượng của tinh bột. Khác với amylose, nó không tan được trong nước mà chỉ bị trương phồng lên tạo

dung dịch hồ tinh bột. Về mặt cấu tạo, amylopectin gồm có hai phần khác nhau là phần mạch thẳng gồm các đơn phân α-D-glucopyranose kết hợp tạo liên kết 1,4'-α-glycosid xen kẽ với 1,6'-α-glycosid. Sau đây là công thức của amylopectin.

+ Cấu dạng không gian của amylopectin:



Cũng có thể biểu diễn amylopectin theo dạng phẳng:



Có thể biểu diễn amylose và amylopectin bằng sơ đồ sau:

Amylopectin Amylose

Ở đây mỗi đơn phân glucose được biểu diễn bằng một vòng nhỏ tượng trưng.

21.4.1.2. Tính chất của tinh bột

- Tinh bột khô rất háo nước, dễ hút ẩm.
- Không tan trong nước lạnh. Trong nước nóng thì phần amylose tan còn amylopectin chỉ phồng lên tạo dung dịch keo. Góc quay cực $[\alpha]_D^{20^oC} = +195°$.
- Với iod cho phức xanh tím đặc trưng.
- Khi đun nóng với nước, tinh bột bị cắt nhỏ hơn tạo thành dextrin. Nếu có mặt acid phản ứng xảy ra nhanh tạo thành D-glucose.

$$(C_6H_{10}O_5)_n \xrightarrow[t^o]{H_2O} (C_6H_{10}O_5)_x \longrightarrow C_{12}H_{22}O_{11} \longrightarrow C_6H_{12}O_6$$

Tinh bột — Dextrin ($x < n$) — Maltose — D-glucose

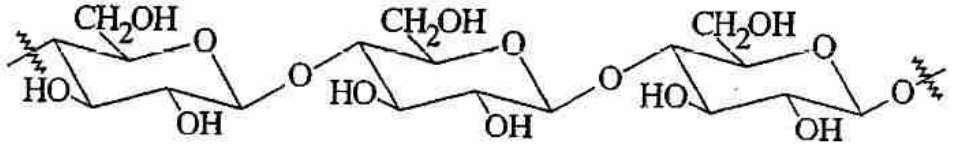
21.4.2. Cellulose

Cellulose là polysaccharid có trong thành phần cơ bản của tế bào thực vật. Trong gỗ có từ 50 - 70% cellulose. Bông là cellulose tinh khiết.

21.4.2.1. Cấu tạo

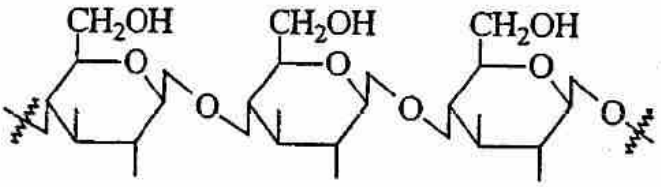
Cellulose là một polymer được cấu tạo từ những đơn phân là những phân tử β-D-glucopyranose kết hợp với nhau bằng liên kết 1,4'-β-glucosid. Số đơn phân kết hợp có thể lên tới hàng ngàn.

Cấu dạng không gian của cellulose:



Cellulose
[1-4'-O-(β-D-glucopyranosid)]

Có thể biểu diễn cấu tạo của cellulose ở dạng công thức Haworth:

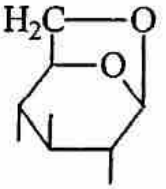


Cellulose có cấu tạo không phân nhánh, chỉ khác amylose ở chỗ nó tạo liên kết 1,4'-β-glucosid còn amylose là liên kết 1,4'-α-glucosid.

Liên kết 1,4'-β-glucosid có trong cấu tạo của disaccharid celobiose. Để tìm hiểu cấu tạo của cellulose, người ta xác định số gốc D-glucopyranose kết hợp gọi là độ trùng hợp. Bằng các phương pháp khác nhau người ta đã xác định được độ trùng hợp của cellulose tự nhiên ít nhất có 3000 gốc D-glucopyranose.

21.4.2.2. Tính chất của cellulose

Cellulose không có nhiệt độ nóng chảy. Khi đun nóng không có không khí nó sẽ bị carbon hóa (hóa than). Đun nóng dưới áp suất giảm và ở điều kiện nhất định sẽ bị phá trùng hợp tạo thành β-glucosan:

$(C_6H_{10}O_5)_n \longrightarrow$ 

β-glycosan

Do cấu trúc phân tử, cellulose bền ngang với sợi thép có cùng đường kính nghĩa là có khoảng chịu lực là 100 kg/mm^2 của tiết diện ngang. Cellulose không tan trong nước, tan trong một số dung môi đặc biệt như H_2SO_4 đặc, dung dịch Schweitzer ($Cu(OH)_2$ trong NH_4OH đặc), dung dịch $ZnCl_2$ trong HCl đặc... Khi thuỷ phân cellulose bằng enzym tạo ra celobiose, còn nếu dùng H_2SO_4 đặc tác dụng với cellulose sau đó pha loãng với nước và đun sôi một thời gian có thể thủy phân tạo thành D-glucose:

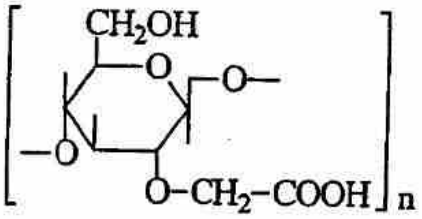
$$(C_6H_{10}O_5)_n + H_2O \xrightarrow[t^o]{H_2SO_4} n\,C_6H_{12}O_6$$

Một số động vật cấp thấp (ví dụ: sâu bọ, sên ốc...) nhờ có enzym celobiose nên có khả năng thủy phân được cellulose. Các động vật ăn cỏ cũng tiêu hóa được cellulose nhờ enzym đặc biệt ở dạ dày. Sau đây là một số phản ứng của cellulose:

Do cấu tạo, cellulose có các mắt xích là các đơn phân β-D-glucopyranose có 3 nhóm OH tự do. Chính các nhóm OH này tham gia các phản ứng ether hóa, ester hóa...

- Ether hoá: alkyl hóa cellulose bằng alkyl halogenid trong môi trường kiềm tạo thành ether cellulose. Các ether methyl, benzyl của cellulose được sử dụng trong công nghiệp dệt, làm nguyên liệu cho công nghiệp chất dẻo, giấy...

  Ví dụ: chất dẻo CMC (carboxy methyl cellulose).



- Nitro hóa: cellulose tác dụng với hỗn hợp acid sulfuric và nitơric đặc tạo ra tri nitro cellulose. Nitro cellulose được sử dụng trong công nghiệp chất dẻo, keo dán, thuốc súng không khói, vật liệu nổ...

Ví dụ: chất nổ trinitro cellulose.

- Ester hóa: khi cho cellulose tác dụng với hỗn hợp anhydrid acetic và acid acetic có xúc tác H_2SO_4 đặc biệt tạo thành tri acetat cellulose.

Acetat cellulose được sử dụng trong kỹ nghệ phim ảnh... Hòa tan acetat cellulose trong aceton sau đó kéo thành sợi gọi là "tơ acetat".

- Các phản ứng khác:

Cellulose tác dụng với carbon disulfid (CS_2) và NaOH tạo thành một chất lỏng có độ nhớt cao gọi là Visco. Từ dung dịch này có thể kéo thành sợi Visco dùng trong công nghiệp dệt và từ visco có thể tạo thành màng mỏng celophan.

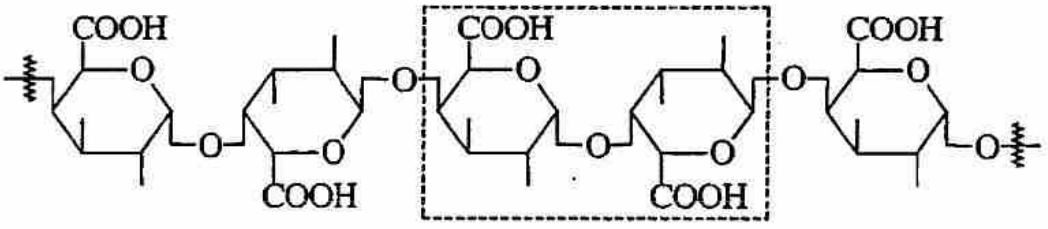
21.4.3. Glycogen

Glycogen cũng là hợp chất cao phân tử có cấu trúc gần giống với tinh bột. Năm 1855, Claude Bermard đã phát hiện ra glycogen. Chức phận của glycogen trong cơ thể động vật tương tự như chức phận của tinh bột trong thực vật. Trong cơ thể động vật, glycogen được tích luỹ ở gan với tỷ lệ khoảng 20%. Glycogen được thủy phân trong cơ thể động vật thành D-glucose và vận chuyển qua máu tới bắp thịt và các tổ chức tế bào của cơ thể, ở đó cũng có một phần glycogen được tích luỹ để tiêu thụ trong quá trình hoạt động. Glycogen có cấu trúc phân nhánh gần giống với phần amylopectin của tinh bột nhưng phân tử nhỏ hơn. Phân tử lượng của glycogen khoảng 1.500.000 đơn vị.

Glycogen dễ tan trong nước tạo dung dịch thật. Với dung dịch iod, glycogen tạo màu hồng nâu. Glycogen rất quan trọng chò sự sống của cơ thể động vật. Nó đóng vai trò dự trữ, điều hòa lượng glucose ở mức độ cần thiết cho cơ thể sống.

21.4.4. Pectin

Pectin có nguồn gốc từ thực vật được tạo thành từ acid D-galacturonic và một số methyl esther. Acid D-galacturonic liên kết với nhau tạo acid pectic. Acid pectic là khung cơ bản của pectin:



Acid D-galacturonic

21.4.5. Chitin

Chitin là hợp chất cao phân tử có cấu tạo giống với cấu tạo của cellulose. Nó có trong thành phần vỏ tôm, cua... Khi thủy phân chitin sẽ thu được N-acetyl glucosamin. N-acetyl glucosamin là thành phần có trong cấu tạo của streptomycin, một kháng sinh được dùng nhiều trong ngành Dược. Từ chitin người ta đã tách được chitosan làm màng mỏng bảo quản rau quả, chữa bỏng...

Chương 22

AMINOACID - PEPTID - PROTEIN

MỤC TIÊU

1. *Nêu được định nghĩa, phân loại amino acid, peptid, protein.*
2. *Trình bày được đặc điểm cấu tạo, các phương pháp điều chế chính và tính chất hóa học của amino acid, peptid, protein.*
3. *Nêu được ý nghĩa của amino acid, peptid, protein đối với Sinh học và Y học.*

22.1. AMINOACID

22.1.1. Định nghĩa, phân loại

Aminoacid hay acid amin là những hợp chất hữu cơ mà trong phân tử của chúng có chứa hai loại nhóm định chức chính là nhóm chức carboxyl (–COOH) và nhóm chức amino ($–NH_2$). Số lượng hai loại nhóm chức này có thể là một hoặc nhiều hơn. Ngoài ra còn có thể có thêm các nhóm chức khác như nhóm chức alcol (–OH), thioalcol (–SH)... Thành phần nguyên tố của aminoacid gồm có C, H, N, O và có thể có thêm S.

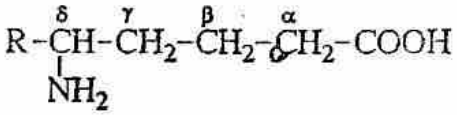
Aminoacid và dẫn chất của chúng là những hợp chất phổ biến trong thiên nhiên và có tầm quan trọng đặc biệt đối với sự sống. Các α-aminoacid là thành phần cơ bản tạo nên protein. Protein đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành, duy trì cấu trúc và chức năng hoạt động của các hệ thống sống.

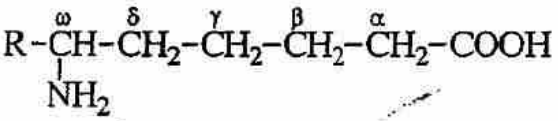
Do cấu trúc phân tử, vị trí của nhóm amino so với nhóm carboxyl có thể khác nhau. Dựa vào sự khác nhau đó, người ta phân loại aminoacid thành các nhóm sau:

– α-aminoacid: $R-CH_2-CH_2-\overset{\alpha}{C}H(NH_2)-COOH$

– β-aminoacid: $R-\overset{\beta}{C}H(NH_2)-\overset{\alpha}{C}H_2-COOH$

– γ-aminoacid: $R-\overset{\gamma}{C}H(NH_2)-\overset{\beta}{C}H_2-\overset{\alpha}{C}H_2-COOH$

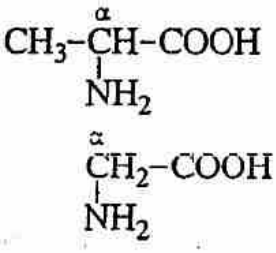
- δ-aminoacid: 

- ω-aminoacid: 

Người ta đã phân lập được trên 20 α-aminoacid từ các dịch thủy phân protein thiên nhiên. Dựa vào cấu trúc hóa học, người ta phân các α-aminoacid thiên nhiên thành các nhóm chính sau:

- Acid monoamino monocarboxylic: Công thức cấu tạo có một nhóm amino và một nhóm carboxyl.

  Ví dụ:

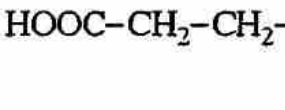


Acid 2-amino propanoic (Alanin)

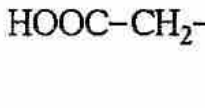
Acid 2-amino ethanoic (Glycin)

- Acid monoamino dicarboxylic hoặc polycarboxylic: Công thức cấu tạo của nhóm này có một nhóm amino và hai hoặc nhiều nhóm carboxyl.

  Ví dụ:



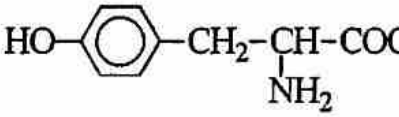
Acid 2-amino pentandioic (Acid glutamic)



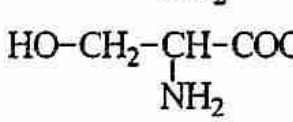
Acid 2-amino butandioic

- Hydroxy aminoacid: Công thức cấu tạo ngoài nhóm amino và nhóm carboxyl còn có thêm nhóm hydroxy (–OH).

  Ví dụ:



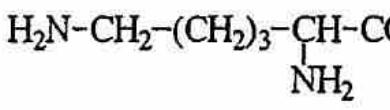
Acid 2-amino-3-p-hydroxy phenyl propanoic (tyrosin)



Acid 2-amino-3-hydroxy propanoic (serin)

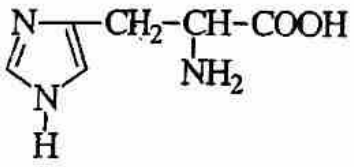
- Acid diamino hoặc polyamino mono carboxylic: Công thức cấu tạo có hai hoặc nhiều nhóm amino và một nhóm carboxyl.

  Ví dụ:



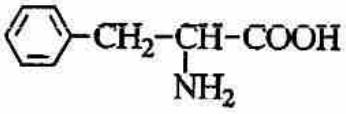
Acid 2,6-diamino hexanoic (lysin)

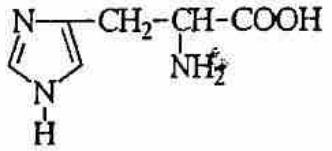
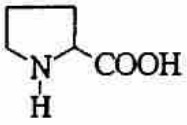
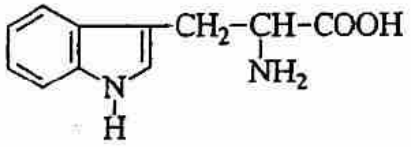
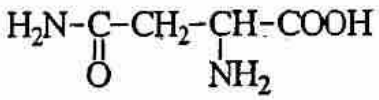
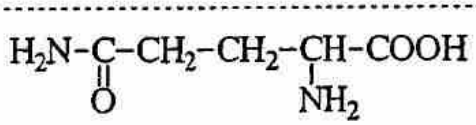
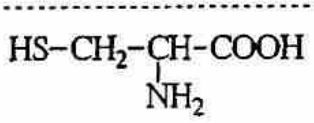
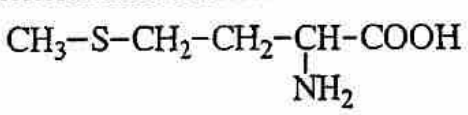
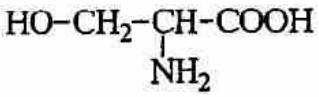
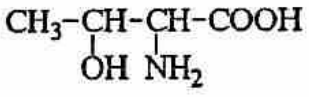
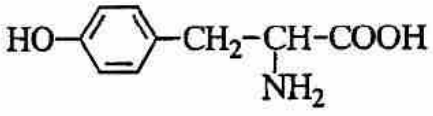
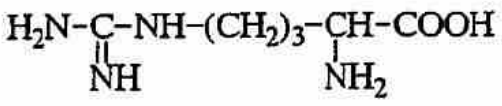
– Aminoacid dị vòng:

Ví dụ:  Histidin

Sau đây là một số α-aminoacid quan trọng phân lập được từ dịch thủy phân protein thiên nhiên.

Bảng 22.1. Công thức và tên gọi của một số α-aminoacid

STT	Công thức cấu tạo	Tên riêng	Viết tắt	M	Điểm đẳng điện (pH_i)
Aminoacid trung tính					
1	$CH_2(NH_2)-COOH$	Glycin	gly	75	5,97
2	$CH_3-CH(NH_2)-COOH$	Alanin	ala	89	6,0
3	$CH_3-CH(CH_3)-CH_2-CH(NH_2)-COOH$	Leucin	leu	131	5,98
4	$CH_3-CH_2-CH(CH_3)-CH(NH_2)-COOH$	Isoleucin	he	131	6,02
5		Phenylalanin	phe	165	5,5
6	$CH_3-CH(CH_3)-CH(NH_2)-COOH$	Valin	val	117	6,0
Aminoacid có tính acid					
7	$HOOC-CH_2-CH(NH_2)-COOH$	Acid aspartic	asp	133	3,0
8	$HOOC-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$	Acid glutamic	glu	147	3,2
Aminoacid có tính base					
9	$H_2N-CH_2-(CH_2)_3-CH(NH_2)-COOH$	Lysin	lys	146	9,7

STT	Công thức cấu tạo	Tên riêng	Viết tắt	M	Điểm đẳng điện (pH_i)
Aminoacid dị vòng					
10		Histidin	his	155	7,6
11		Prolin	pro	115	6,3
12		Tryptophan	trp	204	5,9
Dẫn chất của aminoacid					
13		Asparagin	asn	132	5,4
14		Glutamin	gln	146	5,7
15		Cystein	cys	121	5,0
16		Methionin	met	149	5,7
17		Serin	ser	105	5,7
18		Threonin	thr	119	5,6
19		Tyrosin	tyr	181	5,7
20		Arginin	arg	174	10,8

22.1.2. Danh pháp, đồng phân

22.1.2.1. Danh pháp

Có hai cách gọi tên aminoacid:

a. Tên riêng hay tên thường gọi (theo nguồn gốc):

Ví dụ:

H_2N-CH_2-COOH Glycin (glycocol)

$CH_3-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-COOH$ Alanin

b. Tên theo danh pháp quốc tế:

Aminoacid được coi như dẫn chất của acid carboxylic với nhóm thế amino ($-NH_2$). Vì vậy tên của aminoacid được gọi theo tên acid carboxylic tương ứng theo danh pháp quốc tế và thêm tiếp đầu ngữ "amino" với con số chỉ vị trí nhóm amino.

Ví dụ:

H_2N-CH_2-COOH Acid amino ethanoic

$\overset{3}{CH_3}-\overset{2}{\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}}-\overset{1}{COOH}$ Acid 2-amino propanoic

22.1.2.2. Đồng phân

Do đặc điểm cấu tạo, aminoacid có các loại đồng phân sau:

a. Đồng phân cấu tạo:

- Do cấu tạo mạch carbon:

Aminoacid $C_5H_{11}NO_2$ có hai đồng phân do cấu tạo mạch carbon:

$CH_3-CH_2-CH_2-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-COOH$ Acid 2-amino pentanoic

$CH_3-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-COOH$ Acid 2-amino 3-methyl butanoic

- Do vị trí nhóm amino:

Aminoacid $C_3H_7NO_2$ có hai đồng phân cấu tạo do vị trí nhóm amino trong mạch:

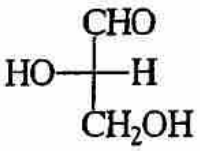
$CH_3-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-COOH$ Acid 2-amino propanoic

$\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH_2}-CH_2-COOH$ Acid 3-amino propanoic

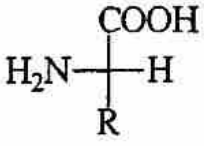
b. Đồng phân quang học:

Aminoacid có đồng phân quang học do có carbon bất đối xứng.

Tất cả các α-aminoacid thiên nhiên trừ aminoacid glycin ($H_2N–CH_2–COOH$) đều có C_α là carbon bất đối xứng và tương ứng với cấu trúc công thức hình chiếu của L-aldehyd glyceric. Vì vậy người ta xếp các α-aminoacid vào dãy L và ta có các L-aminoacid tương ứng với cấu trúc sau:



L-aldehyd glyceric



L-aminoacid

22.1.3. Phương pháp điều chế

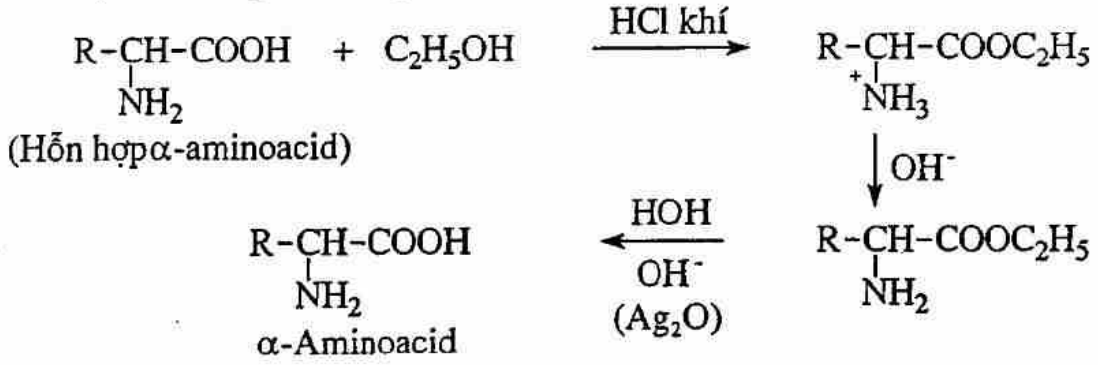
22.1.3.1. Thủy phân protein

Khi thủy phân protein với xúc tác acid hay base và nhiệt độ hoặc thủy phân bằng enzym sẽ thu được một hỗn hợp các α-aminoacid khó phân riêng. Thông thường để phân riêng các α-aminoacid từ hỗn hợp nhiều α-aminoacid người ta dùng các phương pháp sau:

a. Phương pháp Fischer:

Chuyển các α-aminoacid trong hỗn hợp thành ester của alcol ethylic với xúc tác acid sau đó dùng kiềm đặc biệt để giải phóng các ester tự do rồi cất phân đoạn để tách riêng các ester và cuối cùng là thủy phân các ester để thu được α-aminoacid.

Sơ đồ quá trình phản ứng như sau:



b. Phương pháp Darkin:

Cho hỗn hợp các α-aminoacid thu được từ dịch thủy phân protein tác dụng với alcol benzylic ($C_6H_5–CH_2OH$) để tách riêng các acid monoamino monocarboxylic tan trong alcol benzylic ra khỏi các acid diamino dicarboxylic không tan. Sau đó dùng các phương pháp thích hợp để tách riêng các α-aminoacid như các phương pháp sau:

- Dùng nước để kết tinh α-aminoacid ít hoặc không tan trong nước.
- Dùng thuốc thử đặc hiệu để phát hiện và tách riêng.

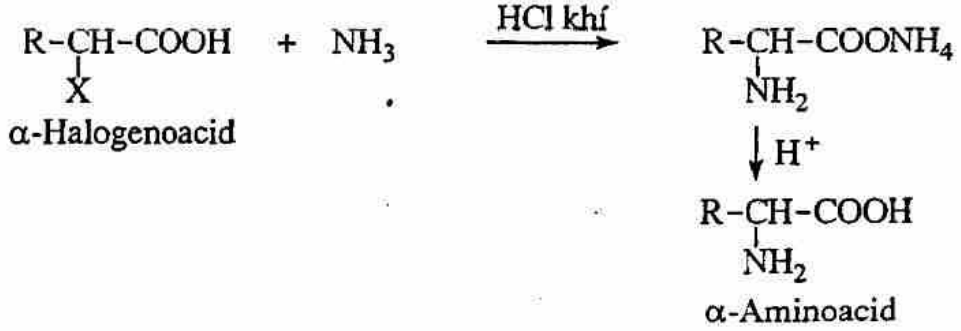
– Dùng phương pháp trao đổi ion.

– Dùng các phương pháp sắc ký.

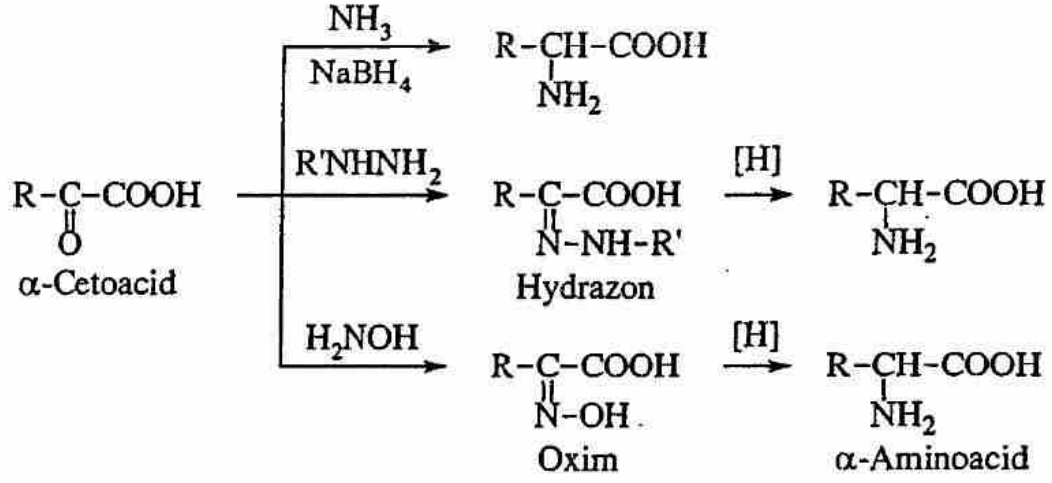
22.1.3.2. Phương pháp tổng hợp

a. Tổng hợp α-aminoacid:

– Từ các α-halogenoacid:



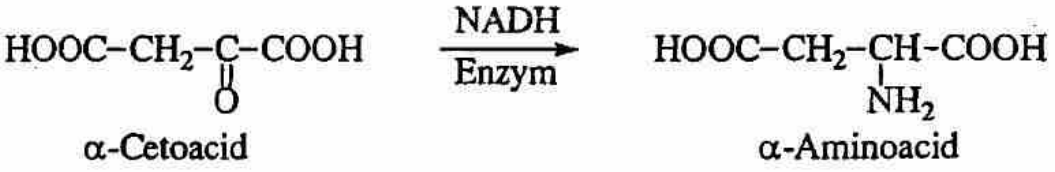
– Từ α-cetoacid:



Phương pháp amin hóa khử α-cetoacid ít được sử dụng để điều chế α-aminoacid nhưng nó có ý nghĩa thực tiễn là các α-aminoacid thiên nhiên được tạo thành từ α-cetoacid bằng các phản ứng sinh tổng hợp xảy ra trong cơ thể sống với các xúc tác sinh tổng hợp khác nhau là các enzym đặc hiệu.

Quá trình này cũng có thể xảy ra trong phòng thí nghiệm khi có xúc tác đặc biệt.

Ví dụ:



(NADH: Nicotinamid adenin dinucleotid

enzym: L-glutamat dehydrogenase)

Bằng phương pháp sinh tổng hợp có thể tổng hợp được nhiều α-aminoacid khác nhau.

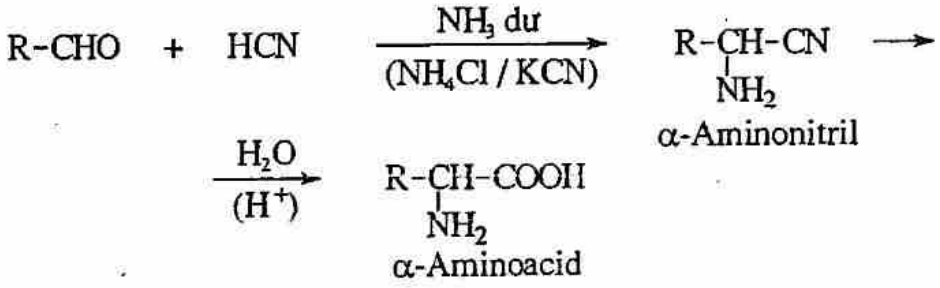
Ví dụ:

L-dopa

L-dopa là một α-aminoacid được dùng làm thuốc chữa bệnh Parkinson và gần đây còn được nghiên cứu dùng làm thuốc cai nghiện ma túy đã được sinh tổng hợp từ acid 3',4'-dihydroxy phenyl-2-oxo-propanoic.

– Tổng hợp Strecker:

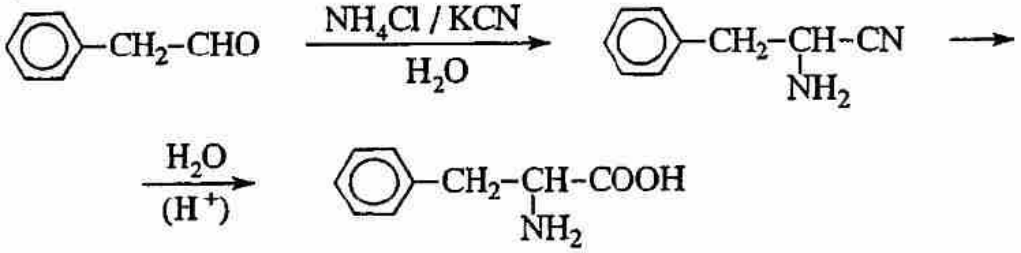
Năm 1850, Strecker đã phát minh ra phương pháp tổng hợp α-aminoacid đi từ các aldehyd cộng hợp với HCN có mặt NH_3 dư (hoặc với NH_4CN). Phương trình của phản ứng như sau:



α-Aminonitril

α-Aminoacid

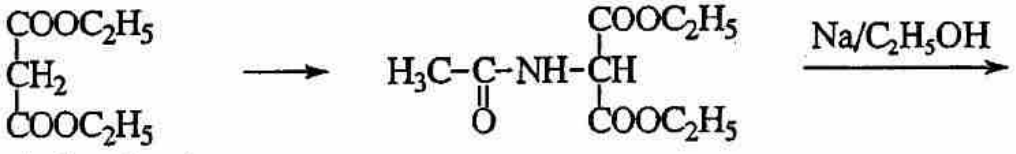
Ví dụ:



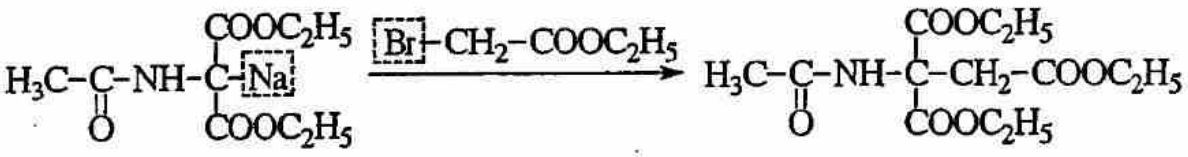
Phenylalanin (53%)

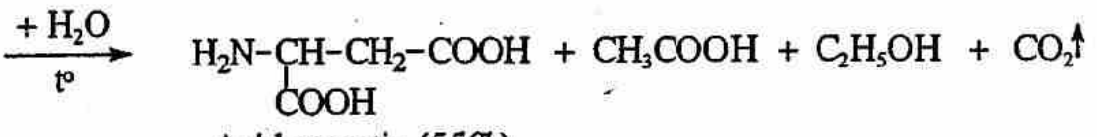
– Từ ester có chứa nguyên tử hydro linh động (ester malonat, ester aceto acetatethyl...):

Từ diethyl malonat tổng hợp acid aspartic:



Diethyl malonat

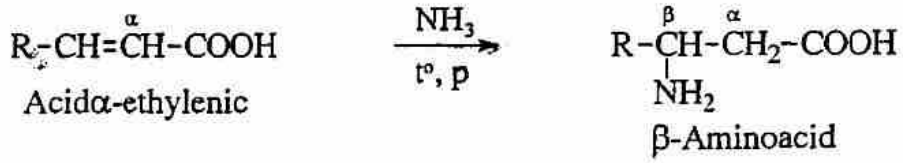




Acid aspartic (55%)

b. Tổng hợp β-aminoacid:

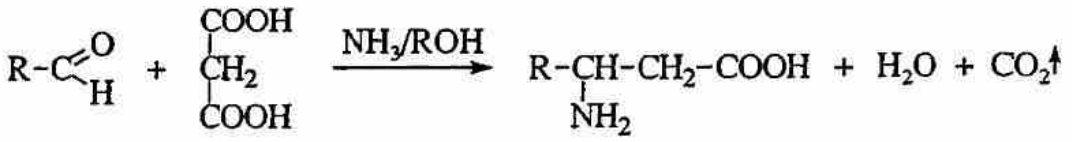
Phương pháp quan trọng nhất là đi từ các acid chưa no α-ethylenic cho tác dụng với NH_3 dư. Phượng trình phản ứng như sau:



Acidα-ethylenic

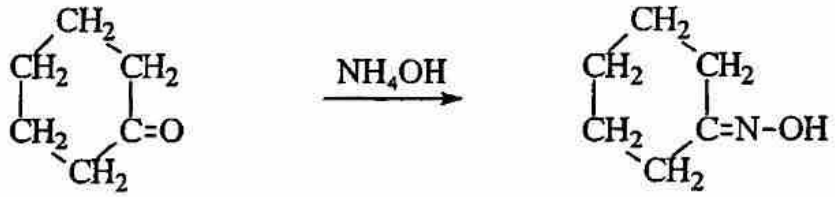
β-Aminoacid

Ngoài ra cũng có thể điều chế β-aminoacid bằng cách cho aldehyd ngưng tụ với acid malonic có mặt dung dịch NH_3 trong alcol.

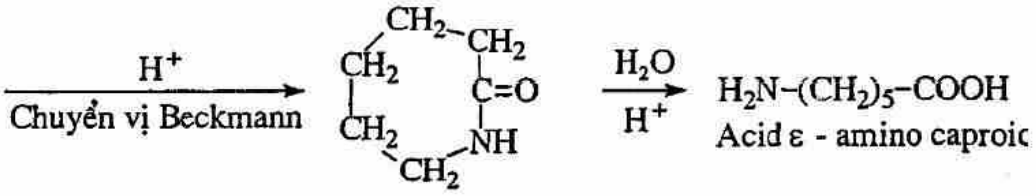


c. Tổng hợp γ (δ, ω...) aminoacid:

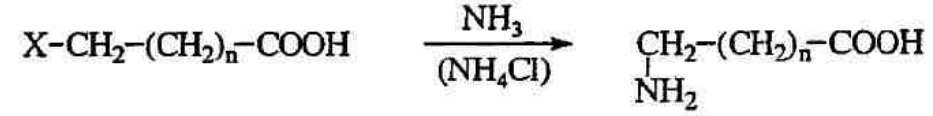
– Thường dùng các phản ứng đặc biệt như từ các oxim của ceton vòng qua chuyển vị Beckmann:



Cyclohexanon



– Bằng phản ứng của dẫn chất halogen của acid carboxylic với amoniac:



22.1.4. Tính chất của aminoacid

Aminoacid là những chất kết tinh. Nhiều aminoacid có vị ngọt. Trừ glycin (H_2N-CH_2-COOH), tất cả các α-aminoacid đều có đồng phân quang học do có carbon bất đối. Các đồng phân của aminoacid khác nhau về tính chất vật lý như độ tan, nhiệt độ nóng chảy và các hằng số vật lý khác. Về cấu tạo hóa học, trong phân tử aminoacid có hai nhóm chức có tính chất hóa học khác nhau: nhóm –COOH có tính chất acid còn nhóm $-NH_2$ có tính chất base nên các aminoacid thường tồn tại ở dạng muối nội. Do đó các aminoacid thường có nhiệt độ nóng chảy cao, không bay hơi, không tan trong các dung môi hữu cơ. Do đặc điểm cấu tạo, các aminoacid có nhiều tính chất hóa học đặc biệt.

22.1.4.1. Tính chất acid-base (tính chất lưỡng tính)

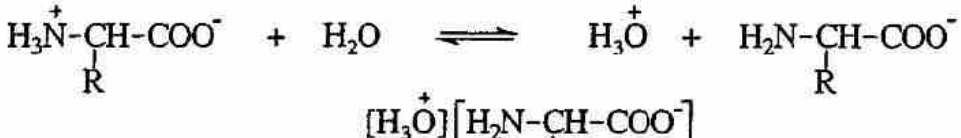
Mặc dù aminoacid có chứa đồng thời cả hai nhóm chức có tính chất khác nhau: nhóm –COOH và nhóm $-NH_2$ nhưng chúng có một số tính chất hóa học và vật lý không phù hợp với cấu trúc này thể hiện ở một số điểm sau:

- Các aminoacid là những chất kết tinh, không bay hơi, nóng chảy và phân huỷ ở nhiệt độ tương đối cao.
- Aminoacid không tan trong các dung môi không phân cực như ether, ether dầu hoả, benzen... nhưng dễ tan trong nước.
- Dung dịch aminoacid trong nước có momen lưỡng cực cao.
- Hằng số phân ly acid và base của nhóm –COOH và $-NH_2$ rất nhỏ.

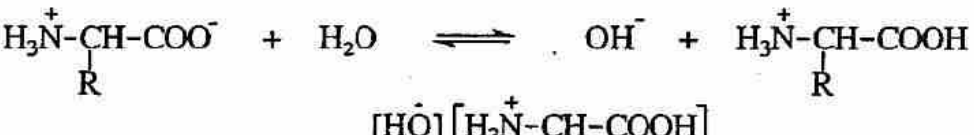
Thí dụ: H_2N-CH_2COOH có $K_a = 1,6.10^{-10}$ và $K_b = 2,5.10^{-12}$ trong khi đó đối với các acid carboxylic có $K_a \sim 10^{-5}$ còn các amin no mạch hở có $K_b \sim 10^{-4}$.

Tất cả các tính chất này phù hợp với cấu trúc ion lưỡng cực của aminoacid:

và như vậy các tính chất vật lý bất thường ở trên như nhiệt độ nóng chảy, độ tan momen lưỡng cực... sẽ phù hợp với tính chất của một muối nội và chính ở dạng muối nội sẽ làm thay đổi giá trị K_a, K_b của aminoacid có thể biểu diễn như sau:

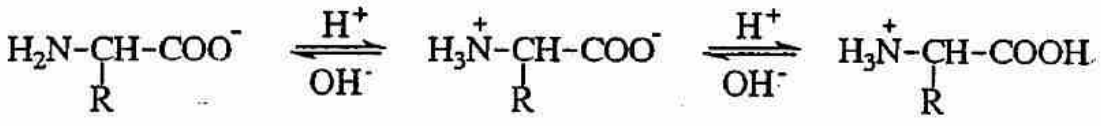


$$K_a = \frac{[H_3O^+]\left[H_2N-\underset{R}{CH}-COO^-\right]}{\left[H_3N^+-\underset{R}{CH}-COO^-\right]}$$



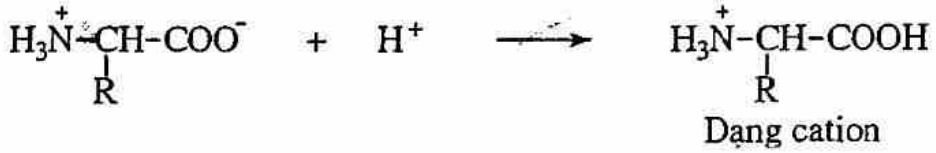
$$K_b = \frac{[HO^-]\left[H_3N^+-\underset{R}{CH}-COOH\right]}{\left[H_3N^+-\underset{R}{CH}-COO^-\right]}$$

Tuy là ion lưỡng cực nhưng aminoacid vẫn có các tính chất của nhóm carboxyl và nhóm amino nên thực tế có cân bằng sau:



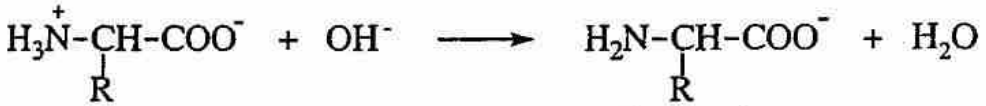
Trong dung dịch acid, aminoacid ở dạng ion lưỡng cực có thể nhận thêm proton để tạo thành cation, còn trong dung dịch base, ion lưỡng cực có thể mất proton để tạo thành anion:

– Aminoacid trong dung dịch acid:



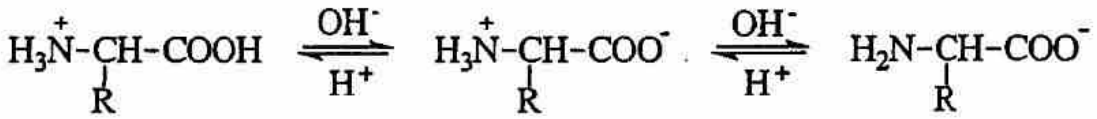
Dạng cation

– Aminoacid trong dung dịch base:



Dạng anion

Ion carboxylat ($-COO^-$) có tính chất base mạnh hơn nhóm amino ($-NH_2$) do đó trong dung dịch acid, aminoacid dễ nhận proton để tạo thành cation, dễ mất proton trong dung dịch base để tạo thành anion. Vì vậy aminoacid có thể tồn tại ở dạng muối nội hay dạng cation, anion là tùy theo pH môi trường: nếu môi trường có $pH < pH_i$ (pH đẳng điện) thì aminoacid tồn tại ở dạng cation còn trong môi trường có $pH > pH_i$ thì chúng tồn tại ở dạng anion. Trong môi trường có $pH = pH_i$ thì chúng tồn tại ở dạng muối nội (ion lưỡng cực). Các dạng này luôn hỗ biến cho nhau và hàm lượng tương đối của mỗi dạng phụ thuộc vào pH môi trường:



Dạng cation	Dạng lưỡng cực	Dạng anion
$(pH < pH_i)$	$(pH = pH_i)$	$(pH > pH_i)$

Như vậy ở $pH < pH_i$ aminoacid tồn tại chủ yếu ở dạng acid liên hợp (dạng cation), ở $pH > pH_i$ chúng tồn tại chủ yếu ở dạng base liên hợp (dạng anion), còn ở pH đặc biệt (pH_i) aminoacid có sự cân bằng giữa dạng cation và anion: nồng độ cation bằng nồng độ anion, khi đó aminoacid tồn tại ở dạng muối nội (dạng ion lưỡng cực), pH đó gọi là "pH đẳng điện" hay điểm đẳng điện của aminoacid và được ký hiệu là pH_i.

Điểm đẳng điện của aminoacid được biểu thị bằng công thức:

$$pH_i = \frac{pK_a + pK_b}{2}$$

Trong đó: - pH_i là điểm đẳng điện của aminoacid.

- pK_a là pK acid và pK_b là pK base của aminoacid.

Mỗi aminoacid có điểm đẳng điện khác nhau (xem Bảng 22.1).

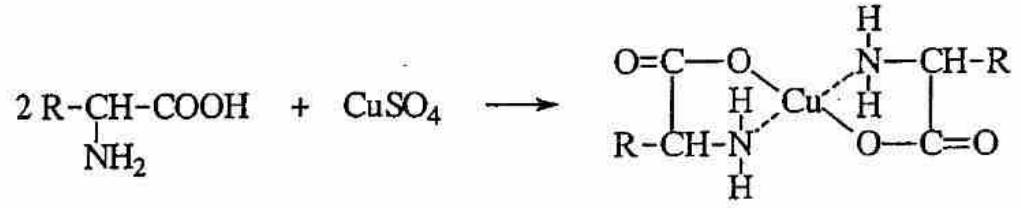
Ở điểm đẳng điện, độ hòa tan trong nước của aminoacid là tối thiểu và tại pH đó aminoacid có nồng độ cation bằng nồng độ anion.

22.1.4.2. Các phản ứng của nhóm carboxyl

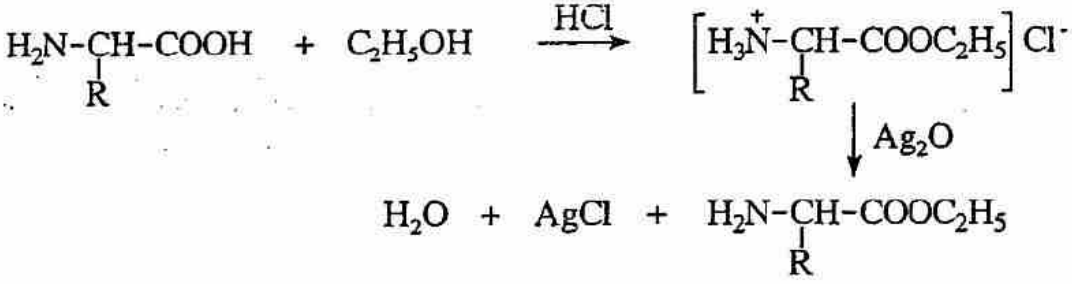
a. Tạo muối với base:

Ngoài phản ứng tạo muối với base như các acid carboxylic thông thường, các aminoacid còn tạo muối phức nội với các cation kim loại nặng.

Khi cho α-aminoacid tác dụng với dung dịch $CuSO_4$ sẽ tạo muối phức kết tinh tinh thể xanh tím trong đó đồng có liên kết phối trí với nhóm amino tạo thành ion phức tương tự phức của ion đồng 2 (Cu) với NH_3 trong thuốc thử Schweitzer (hòa tan $Cu(OH)_2/NH_4OH$):

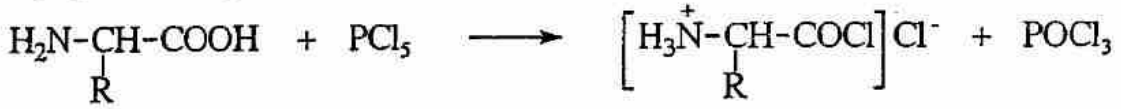


b. Tạo ester với alcol có mặt acid vô cơ:



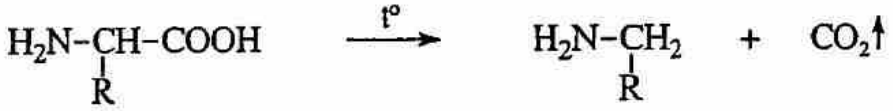
Các ester methyl và ethyl của aminoacid đều là chất lỏng dễ tách riêng ở điều kiện áp suất thấp.

c. Tác dụng với PCl_5 tạo dẫn chất halogenid acid:



Đây là chất không bền, tồn tại ở thể muối.

d. Phản ứng loại nhóm CO_2 (decarboxyl hóa):

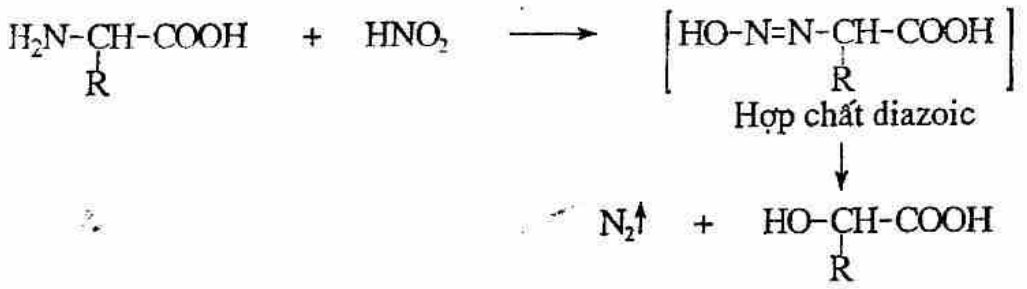


22.1.4.3. Các phản ứng của nhóm amino

Aminoacid có khả năng tạo muối với acid vô cơ như các hợp chất amin thông thường:

a. Phản ứng với acid nitrơ (HNO_2):

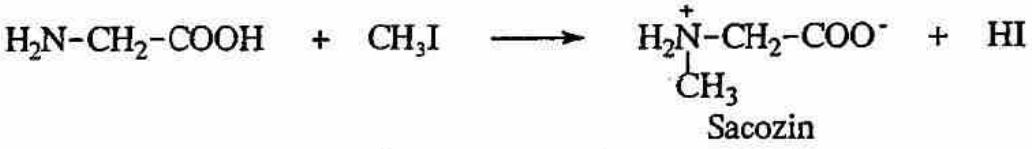
Nhóm NH_2 của aminoacid khi phản ứng với HNO_2 sẽ tạo thành hợp chất diazoic mạch hở không bền bị phân hủy tạo thành hydroxy acid và giải phóng N_2:



b. Phản ứng alkyl hóa:

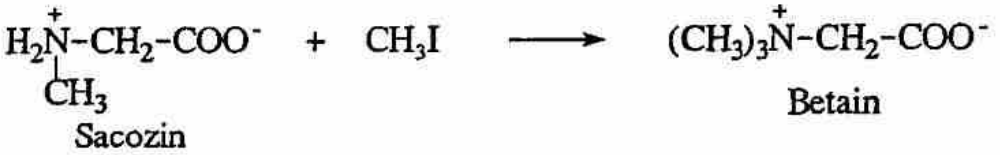
Aminoacid cho phản ứng với tác nhân alkyl hó a như alkyl halogenid, alkyl sulfat... tạo thành dẫn chất N-alkyl hóa của aminoacid:

Ví dụ:



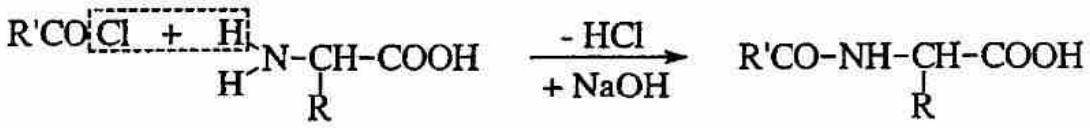
Sacozin có trong thành phần của một số protid.

Nếu thừa CH_3I → phản ứng alkyl hóa tiếp tục:



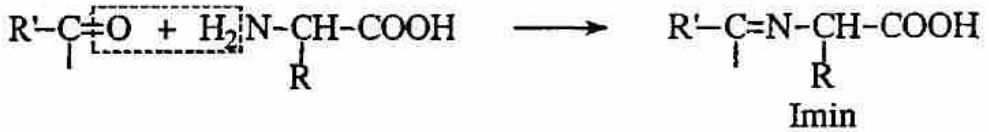
c. Phản ứng acyl hóa:

Aminoacid khi phản ứng với các dẫn chất của acid (halogenid acid, anhydrid acid) có mặt xúc tác base sẽ tạo thành dẫn chất N-acyl hóa:



Phản ứng này được sử dụng trong tổng hợp peptid.

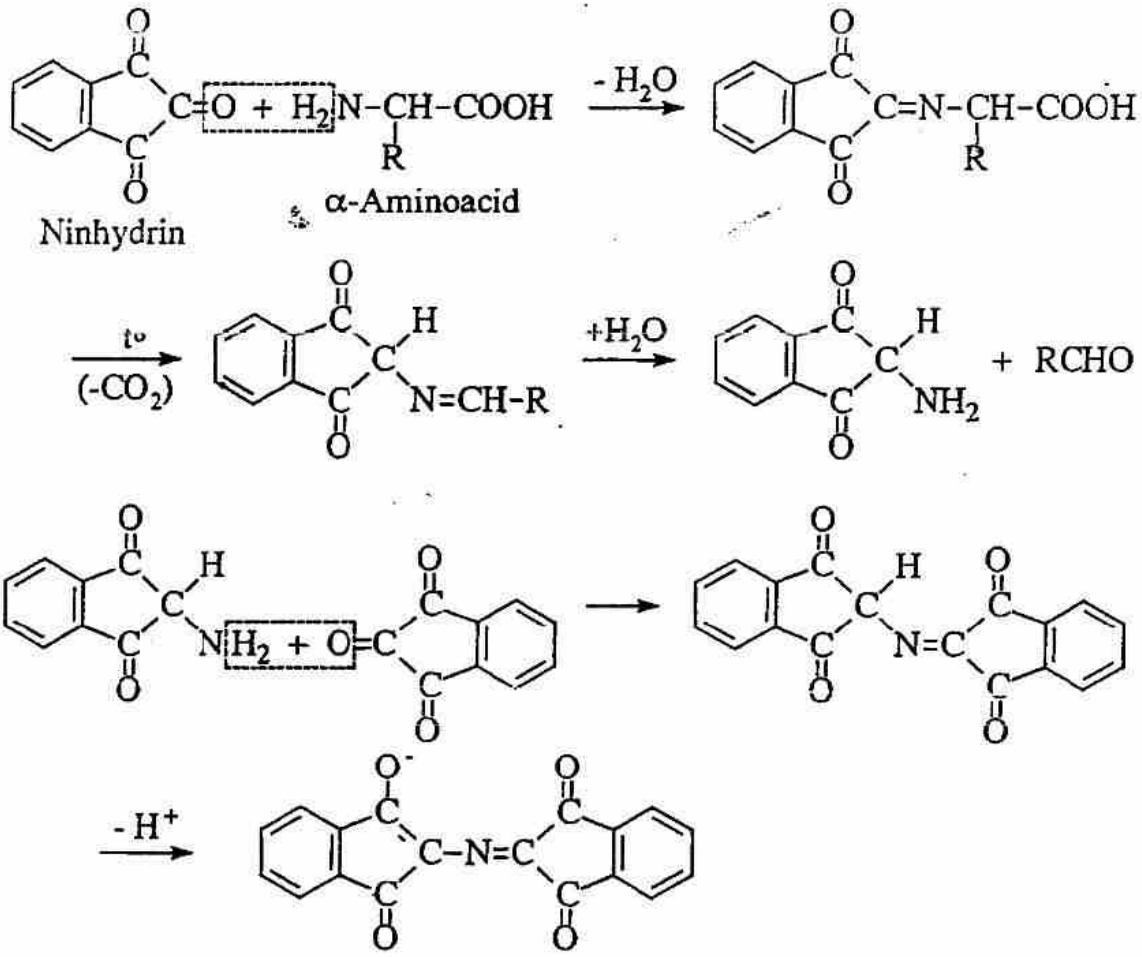
d. Phản ứng tạo imin với các hợp chất carbonyl:



Phản ứng này ứng dụng để khoá nhóm NH_2 của aminoacid trong phương pháp định lượng nhóm carboxyl của aminoacid.

e. Phản ứng với thuốc thử ninhydrin:

Ninhydrin là một thuốc thử để định tính và định lượng α-aminoacid. Cơ chế của phản ứng như sau:



Phức màu xanh tím

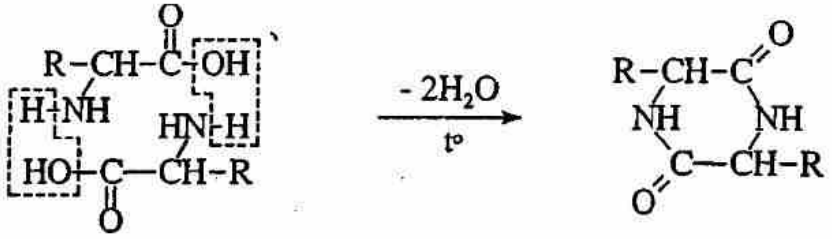
Nhờ sự có mặt của hệ liên hợp mà sản phẩm tạo thành có màu xanh tím đặc trưng. Dựa vào cường độ màu mà có thể xác định được hàm lượng aminoacid trong dung dịch. Vì vậy phản ứng của α-aminoacid với thuốc thử ninhydrin được sử dụng để định tính, định lượng các α-aminoacid.

22.1.4.4. Phản ứng do sự tham gia của cả hai nhóm carboxyl và amino

Trong nhóm này quan trọng nhất là phản ứng đun nóng các aminoacid.

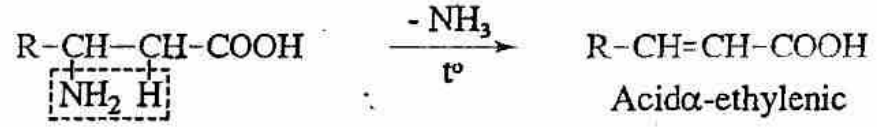
a. α-aminoacid:

Khi đun nóng loại nước giữa hai phân tử tạo thành peptid vòng là dẫn chất dicetopiperazin:



b. β-aminoacid:

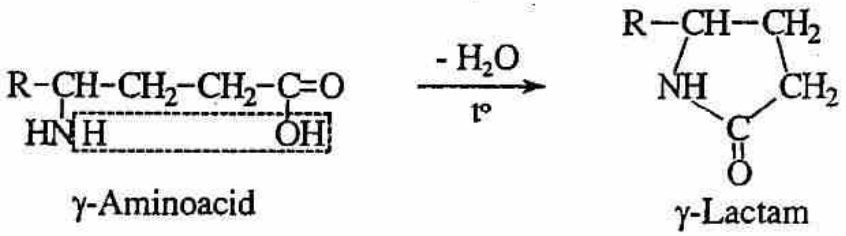
Khi đun nóng sẽ loại NH_3 tạo thành acid không no α-ethylenic:



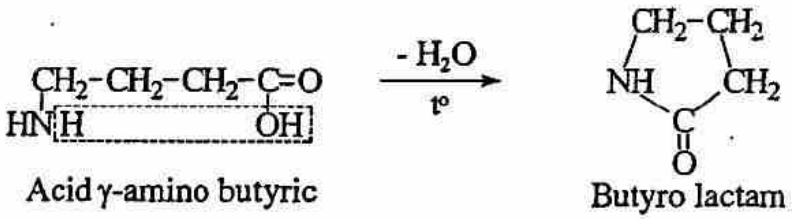
c. Các aminoacid có nhóm amino ở cách xa nhóm carboxyl như γ, δ, ω-aminoacid:

Dễ bị loại nước khi đun nóng và đóng vòng nội phân tử tạo thành các amid nội gọi là "lactam".

– γ-aminoacid → γ-lactam (amid nội vòng 5 cạnh):



Ví dụ:



– δ-aminoacid → δ-lactam (amid nội vòng 6 cạnh);

– ω-aminoacid → ω-lactam (amid nội vòng 7 cạnh)

22.1.4.5. Các phản ứng đặc biệt của một số aminoacid

a. Các aminoacid có chứa lưu huỳnh:

Cho màu đen khi tác dụng với Pb^{2+}/OH^-.

Ví dụ:

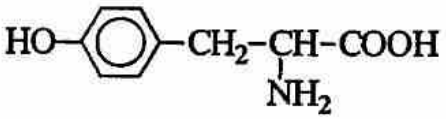
Cystein: $HS-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$

Methionin: $CH_3-S-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$

b. Các aminoacid có chứa nhân phenol:

Cho màu hồng với hỗn hợp $Hg(NO_3)_2 + Hg(NO_2)_2$.

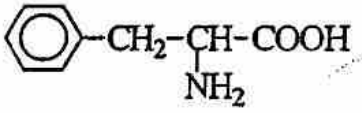
Ví dụ:

Tyrosin: 

c. Các aminoacid có chứa nhân benzen:

Cho màu vàng khi tác dụng với HNO_3 đặc.

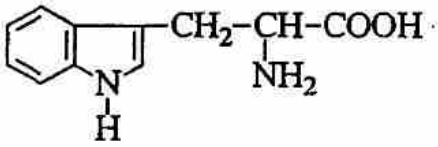
Ví dụ:

Phenylalanin: 

d. Các aminoacid có chứa nhân indol:

Cho màu xanh tím với aldehyd oxalic (HOOC-CHO).

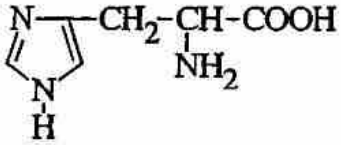
Ví dụ:

Tryptophan: 

e. Aminoacid có chứa nhân imidazol:

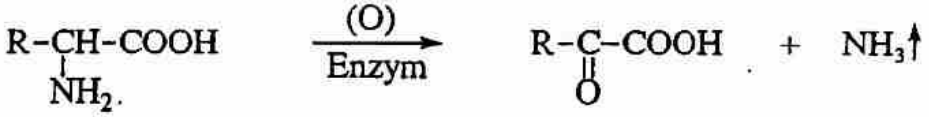
Tác dụng với acid diazobenzen sulfonic tạo hợp chất azo có màu đỏ anh đào.

Ví dụ:

Histidin: 

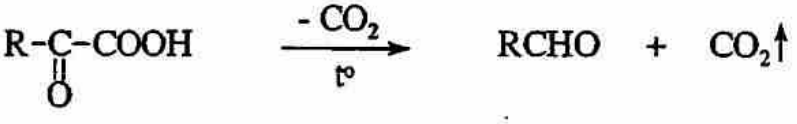
g. Phản ứng dưới tác dụng của enzym:

Khi oxy hóa bằng tác nhân oxy hóa hoặc enzym, các aminoacid bị loại nhóm NH_2 tạo thành cetoacid:



α-Aminoacid α-Cetoacid

Sau đó cetoacid bị loại $-CO_2 \rightarrow$ aldehyd:



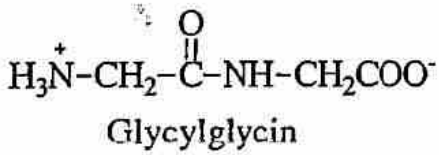
22.2. PEPTID

22.2.1. Định nghĩa và phân loại

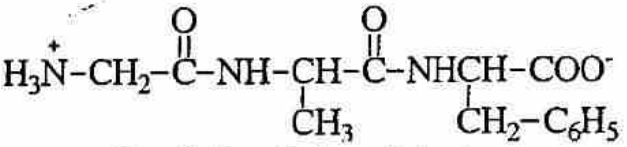
Peptid là các hợp chất có nhóm chức amid được tạo ra bằng phản ứng loại nước giữa nhóm amino và nhóm carboxyl của các phân tử aminoacid. Liên kết amid được gọi là liên kết peptid.

Tùy thuộc số gốc aminoacid có trong phân tử, người ta phân chia peptid thành các loại: dipeptid, tripeptid..., polypeptid. Theo quy ước, các peptid có phân tử lượng đến 10.000 là polypeptid, còn peptid có phân tử lượng lớn hơn là protein.

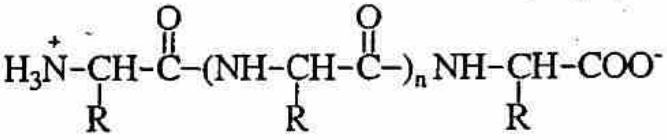
Ví dụ:



Glycylglycin
Gly - Gly
(Dipeptid)



Glycilalanyl phenylalanin
Gly - Ala - Phe
(Tripeptid)



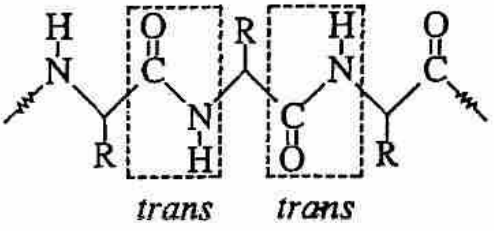
(Polypeptid)

Khi thủy phân peptid sẽ thu được những phân tử α-aminoacid.

22.2.2. Cấu trúc của peptid

Trong cấu trúc của peptid, một nhóm carboxyl của phân tử α-aminoacid thứ nhất kết hợp với nhóm amino của phân tử thứ hai... và cứ như vậy tạo thành chuỗi peptid có thể có từ hai đến hàng ngàn aminoacid kết hợp gọi là các polypeptid.

Protid là những peptid có phân tử lượng lớn. Bằng phương pháp vật lý đã xác định được liên kết peptid có cấu tạo phẳng và có cấu hình *trans*:



trans *trans*

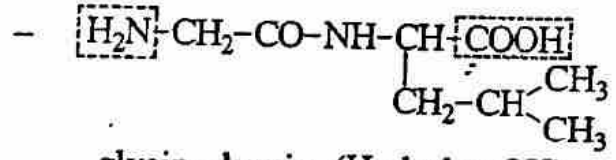
Có một số aminoacid có hai nhóm amino ($-NH_2$), hai nhóm carboxyl (–COOH) hoặc có thêm các nhóm khác như –OH, –SH... trong gốc R là cơ sở làm cho cấu trúc của peptid có hình dạng khác nhau. Việc xác định cấu trúc của peptid dựa vào số đơn phân kết hợp, trình tự kết hợp của các đơn phân, cấu tạo của đơn phân... người ta có thể dùng các phương pháp khác nhau để xác định các gốc cuối mạch của peptid như $-NH_2$, –COOH:

- Nhóm carboxyl (–COOH) tự do ở cuối mạch có thể xác định nhờ enzym carboxylpeptidase (enzym này có trong ruột người và động vật).
- Nhóm amino ($-NH_2$) tự do ở cuối mạch xác định bằng thuốc thử 2,4-dinitroflorobenzen $(O_2N)_2-C_6H_3F$ hoặc với hợp chất phenyliso thiocyanat (C_6H_5NCS).

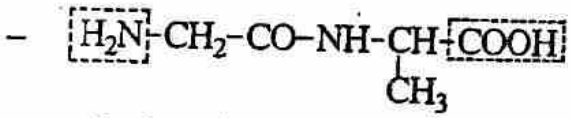
Ngoài ra có thể dùng phương pháp thủy phân từng phần để xác định số lượng và trật tự xắp xếp các aminoacid trong phân tử của peptid.

Để chỉ rõ cấu tạo của peptid người ta dùng chữ "H" để chỉ nhóm $-NH_2$ tự do ở cuối mạch, còn nhóm carboxyl tự do ở cuối mạch được chỉ bằng nhóm "OH" kèm với tên viết tắt của các aminoacid thành phần tương ứng.

Ví dụ:



glycin - leuxin (H-gly-leu-OH)



glycin - alanin (H-gly-ala-OH)

Peptid đóng vai trò quan trọng trong sinh học và y học. Nhiều nội tiết tố là những polypeptid như oxytoxin, ACTH... cũng có một số kháng sinh là peptid như gramicidin S...

22.2.3. Tổng hợp peptid

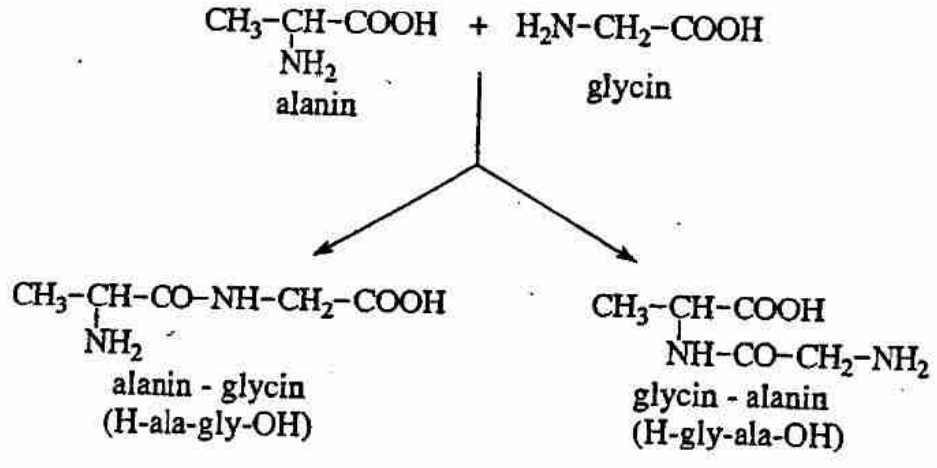
Trong thiên nhiên, các peptid được tạo thành nhờ các phản ứng sinh tổng hợp xảy ra trong cơ thể sống. Dựa vào cấu trúc của peptid thiên nhiên người ta đã tiến hành tổng hợp thành công nhiều peptid bằng cách kết hợp các phân tử aminoacid tạo liên kết peptid.

Quá trình tổng hợp peptid dựa trên nguyên tắc của phản ứng điều chế các amid thế:

Amid thế

Nhưng vấn đề tổng hợp peptid phức tạp hơn nhiều, các peptid được tạo thành từ các đơn phân là những phân tử aminoacid mà bản thân chúng vừa có nhóm amino vừa có nhóm carboxyl. Vì vậy chúng có thể liên kết với nhau tạo liên kết peptid theo các trình tự kết hợp khác nhau. Kết quả thu được các peptid khác nhau.

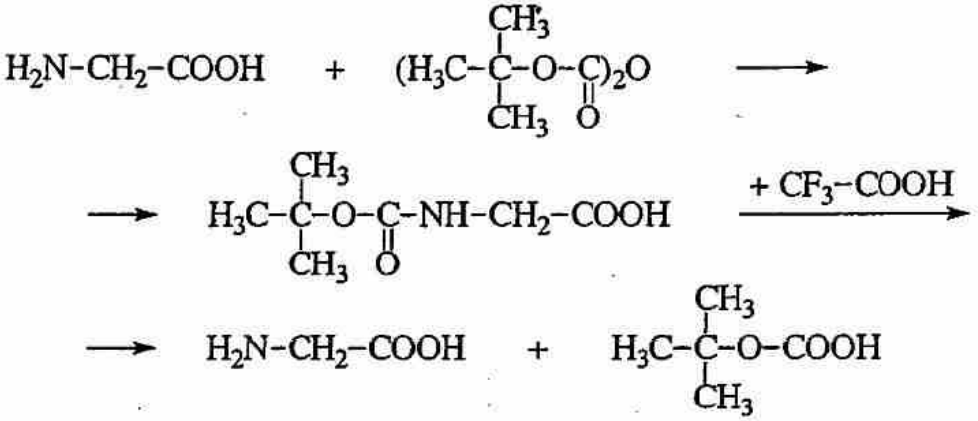
Ví dụ: từ hai aminoacid là alanin ($CH_3-CH(NH_2)-COOH$) và glycin (H_2N-CH_2-COOH) có thể tạo thành hai peptid khác nhau:



Do đó tùy theo yêu cầu mà người ta phải tiến hành bảo vệ các nhóm amino và carboxyl cần thiết trước khi tạo liên kết peptid. Sau khi tạo được liên kết peptid sẽ dùng phản ứng hóa học để giải phóng các nhóm amino và carboxyl tự do.

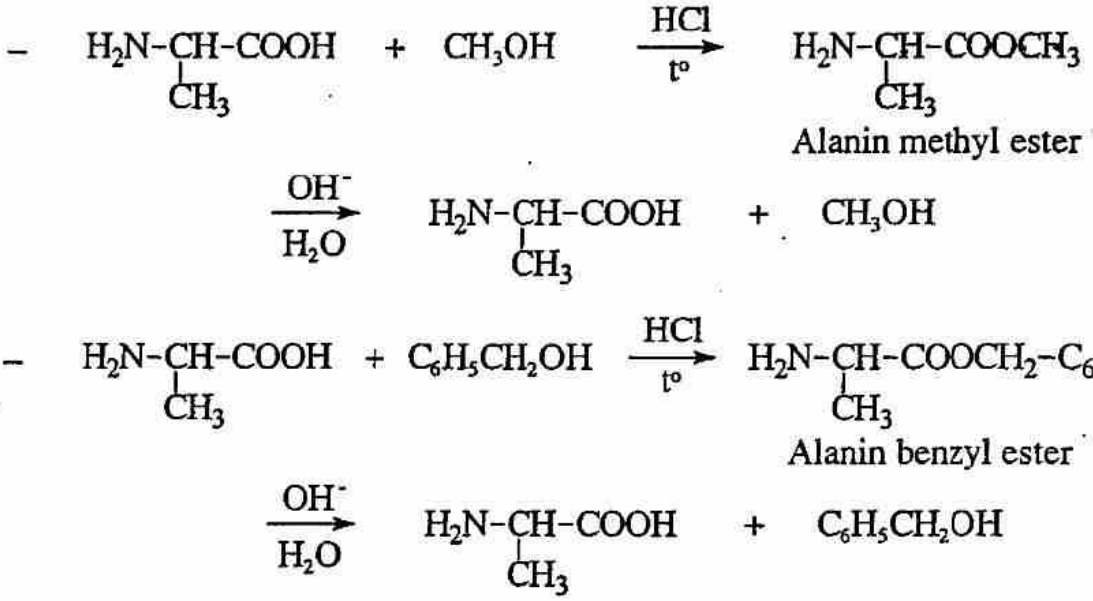
Trong tổng hợp peptid thường người ta bảo vệ nhóm amino bằng phản ứng với tert-butyldicarbonat $((CH_3)_3COCO)_2O$ và sau phản ứng tạo liên kết peptid sẽ giải phóng nhóm amino tự do bằng phản ứng với một acid mạnh như acid trifloacetic (CF_3COOH).

Ví dụ:



Còn nhóm –COOH bảo vệ bằng phản ứng ester hóa với alcol (alcol bậc một mạch hở hoặc thơm). Khi phản ứng kết thúc, thủy phân ester sẽ giải phóng được nhóm –COOH tự do.

Ví dụ:



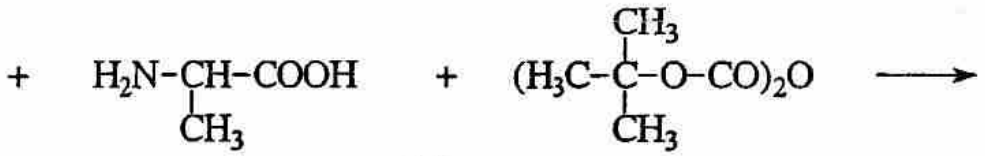
Để tạo liên kết peptid thường người ta dùng một chất có khả năng hút nước mạnh như carbodiimid (R–N=C=N–R). Ví dụ: dicyclohexyl carbodiimid (DCC).

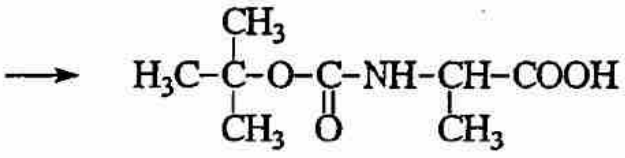
Như vậy quá trình tổng hợp peptid sẽ gồm các giai đoạn sau:

- Bảo vệ các nhóm amino và carboxyl cần thiết.
- Tạo liên kết peptid.
- Giải phóng các nhóm amino và carboxyl của peptid.

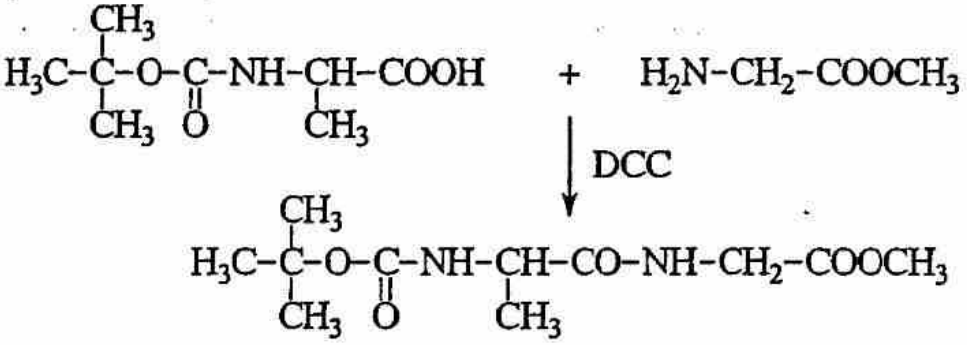
Ví dụ: tổng hợp alanin-glycin gồm các giai đoạn sau:

- Giai đoạn 1: bảo vệ các nhóm $-NH_2$ và $-COOH$ cần thiết:



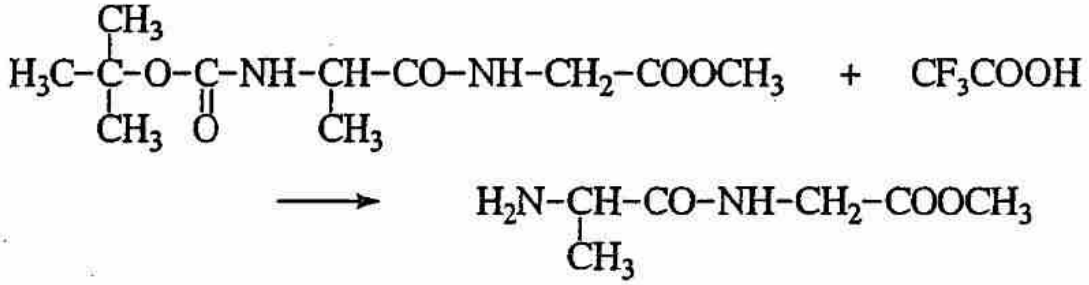


- Giai đoạn 2: tạo liên kết peptid: có mặt chất xúc tác hút nước mạnh:

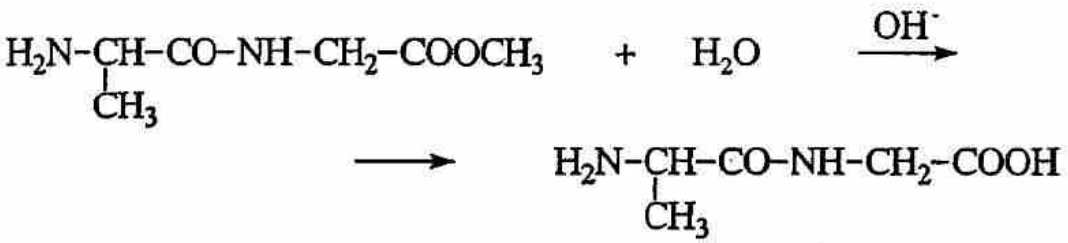


- Giai đoạn 3: giải phóng các nhóm amino và carboxyl tự do của peptid:

+ Giải phóng nhóm amino:



+ Giải phóng nhóm carboxyl:



Từ năm 1890, sau công trình tổng hợp peptid của Fischer, người ta đã tổng hợp được nhiều peptid khác nhau. Năm 1965, các nhà khoa học Trung Quốc đã tổng hợp thành công một số nội tiết tố có trong dịch tuỵ như insulin gồm 51 α-aminoacid kết hợp. Ngày nay, peptid không những chỉ được sinh tổng hợp trong thiên nhiên mà người ta đã tổng hợp được nó theo ý muốn để phục vụ cho đời sống con người.

22.3. PROTEIN

22.3.1. Định nghĩa, phân loại

Protein là thành phần chủ yếu của nguyên sinh chất trong tế bào sống. Nó có trong mọi bộ phận của cơ thể động vật và thực vật. Các enzym có trong cơ thể sống về bản chất cũng là protein.

Có thể nói protein gắn liền với sự sống, ở đâu có sự sống thì ở đó có protein. Nó là nền tảng về cấu trúc và chức năng của cơ thể sinh vật, có giá trị rất lớn đối với sự sống của sinh vật.

Protein là loại hợp chất cao phân tử có cấu trúc rất phức tạp. Thành phần nguyên tố của protein gồm có carbon chiếm tỷ lệ gần 52%, hydro là 7%, oxy gần 22%, nitơ là 16%, ngoài ra còn có một số nguyên tố khác với lượng nhỏ có thể là S, Mn, Fe, Ca, Zn, Co... Khối lượng phân tử của protein rất lớn, gồm từ hàng vạn đến hàng triệu đơn vị carbon (ví dụ: hemoglobin là một protein gồm tới 67.000 đơn vị, còn albumin có trong lòng trắng trứng khoảng 44.000 đơn vị...).

Khi thủy phân protein bằng acid sẽ thu được hỗn hợp các α-aminoacid khác nhau và các thành phần khác không phải aminoacid như chất màu, đường, muối khoáng... còn khi thủy phân bằng enzym sẽ thu được pepton có khối lượng phân tử nhỏ hơn protein, sau đó pepton thủy phân tiếp:

$$\text{Protein} \xrightarrow{\text{Enzym}} \text{Pepton} \longrightarrow \text{Polypeptid} \longrightarrow \alpha\text{-Aminoacid}$$

Pepton khác protein là nó không bị tủa bởi dung dịch amoni sulfat như protein.

Có thể phân loại protein theo cấu tạo và hình dạng.

22.3.1.1. Phân loại protein theo cấu tạo

Có hai loại protein khác nhau là protein đơn giản và protein phức tạp.

a. Protein đơn giản:

Khi thủy phân chỉ tạo thành hỗn hợp các aminoacid. Nhóm này gồm các protein mà phân tử chỉ cấu tạo bởi các aminoacid và dẫn chất của chúng. Sau đây là một số nhóm protein đơn giản:

- Albumin: có trong lòng trắng trứng, các dịch và mô sinh vật. Albumin hòa tan được trong nước, bị đông vón bởi nhiệt và bị kết tủa bởi dung dịch NaCl bão hòa.

Ví dụ: lòng trắng trứng.

- Globulin: có trong máu, mô và dịch sinh vật. Nhóm này không tan trong nước tinh khiết, bị đông vón bởi nhiệt.

  Ví dụ: globulin huyết thanh.

- Glutelin: tan trong dung dịch acid và base loãng, bị đông vón bởi nhiệt.

  Ví dụ: gluten của lúa mì.

- Prolamin: tan trong alcol ethylic 70 – 80°. Không tan trong alcol cao độ, nước hoặc các dung môi hữu cơ khác.

  Ví dụ: zein của ngô, gliadin của lúa mì.

- Albuminoid: không tan trong các dung môi trung tính, acid, base.

  Ví dụ: keratin, colagen.

- Histon: tan trong nước, tan trong dung dịch acid loãng, không tan trong amoni hydroxyd loãng, không bị đông vón bởi nhiệt.

  Ví dụ: các histon của nhân tế bào.

b. Protein phức tạp (protein liên hợp):

Protein phức tạp khi thủy phân tạo ra các aminoacid và các thành phần khác gọi là phi protein như các acid nucleic, lipid, glucid...

Protein phức tạp có thể phân thành các nhóm sau:

- Nucleoprotein: ngoài protein còn có acid nucleic.

  Ví dụ: nuclein.

- Glycoprotein và mucoprotein: ngoài protein còn có carbohydrat.

  Ví dụ: protein huyết thanh.

- Phosphoprotein: gồm protein kết hợp với acid phosphoric.

  Ví dụ: casein.

- Chromoprotein: ngoài protein còn có thêm các chất màu.

  Ví dụ: hemoglobin.

- Lipoprotein: gồm protein kết hợp với lipid trung tính (triglycerid).

  Ví dụ: plasma β-lipoprotein.

- Metaloprotein: ngoài protein còn có thêm các kim loại như Fe, Cu...

  Ví dụ: ceruloplasmin.

Sau đây là một số protein phức tạp (protein liên hợp).

Bảng 22.2. Một số protein liên hợp

STT	Protein phức tạp	Phần không phải protein	Trọng lượng phân tử của phần không phải protein (%)
1	*Glycoprotein:*		
	- γ-globulin	Carbohydrat	10
	- Carboxypeptid	Carbohydrat	17
	- Interferon	Carbohydrat	20
2	*Lipoprotein:*		
	- Plasma β-lipoprotein	Chất béo, cholesterol	80
3	*Nucleoprotein:*		
	- Tobacomosaic virus	Acid ribonucleic	5
	- Ribosomal protein	Acid ribonucleic	60
4	*Phosphoprotein:*		
	- Casein	Ester phosphat	4
5	*Metaloprotein:*		
	- Feritin	Sắt oxyd	23
	- Hemoglobin	Fe	0,3

22.3.1.2. Phân loại protein theo hình dạng

Khi nghiên cứu cấu trúc của nhiều loại protein bằng các phương pháp khác nhau như phương pháp chiết quang, nhiễu xạ tia X, kính hiển vi điện tử... người ta phân protein thành hai nhóm chính là protein hình cầu (globular protein) và protein hình sợi (fibro protein). Ngoài ra còn có một dạng đặc biệt gọi là colagen.

Bảng 22.3. Phân loại protein theo hình dạng

STT	Tên protein	Mô tả cụ thể
1	Fibroprotein (protein hình sợi, không tan):	
	- α keratin	Tóc, lông, da, xương
	- Elastin	Mô liên kết đàn hồi
2	Globularprotein (protein hình cầu, tan được)	
	- Insulin	Hormon kiểm tra chuyển hóa glucose
	- Lysozym	Enzym thủy phân
	- Ribonuclease	Enzym kiểm tra quá trình tổng hợp ARN
	- Imunoglobulin	Protein liên quan đến đáp ứng miễn dịch
	- Myoglobin	Protein liên quan đến sự vận chuyển oxy
3	Colagen	Mô liên kết, gân

22.3.2. Cấu trúc của protein

Cấu trúc hóa học của protein rất phức tạp. Dựa vào mức độ phức tạp của chúng mà có thể phân protein thành bốn nhóm tuỳ theo cấu tạo, số lượng và

thứ tự sắp xếp của các phân tử aminoacid trong chuỗi polypeptid là cấu trúc bậc 1, 2, 3, 4.

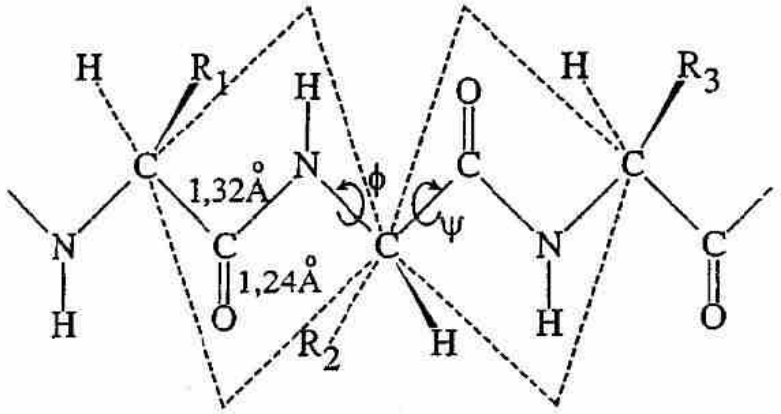
22.3.2.1. Cấu trúc bậc 1

Các aminoacid kết hợp tạo thành chuỗi polypeptid theo một trình tự nhất định.

Hiện nay đã thiết lập được cấu trúc bậc 1 của nhiều protein. Protein có mạch ngắn nhất là từ 20 đến 100 aminoacid kết hợp. Đa số protein có số gốc aminoacid từ 100 đến 500 aminoacid kết hợp.

Cấu hình không gian của liên kết peptid và chuỗi peptid có thể được mô tả như sau:

Bốn nguyên tử của liên kết peptid như $-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{H}{|}}{N}-$ và hai nguyên tử carbon α nằm trong cùng một mặt phẳng, trong đó nguyên tử oxy và hydro ở vị trí *trans* so với C–N, còn các mạch bên (R_1, R_2...) ở vị trí *trans* nằm ngoài mạch polypeptid. Chỉ có các liên kết đơn giữa carbon và carbon α, giữa N và carbon α là có khả năng quay tự do với các góc xoắn ϕ và ψ xung quanh carbon α. Dưới đây là sơ đồ cấu trúc không gian của một mảnh chuỗi α-L-polypeptid có cấu trúc bậc 1:



Trong liên kết peptid, độ dài liên kết >C–N bằng 1,32 Å ngắn hơn bình thường (1,47 Å), còn độ dài liên kết >C=O bằng 1,24 Å lại ngắn hơn so với >C=O bình thường (1,25 Å). Vì vậy liên kết peptid rất bền do sự cộng hưởng của hai dạng mesomer không hoạt quang:

$$-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\overset{|}{N}- \rightleftharpoons -\underset{\underset{OH}{|}}{C}=N-$$

Cấu trúc bậc 1 của protein cho biết quan hệ họ hàng và lịch sử tiến hóa của thế giới sinh vật.

22.3.2.2. Cấu trúc bậc 2

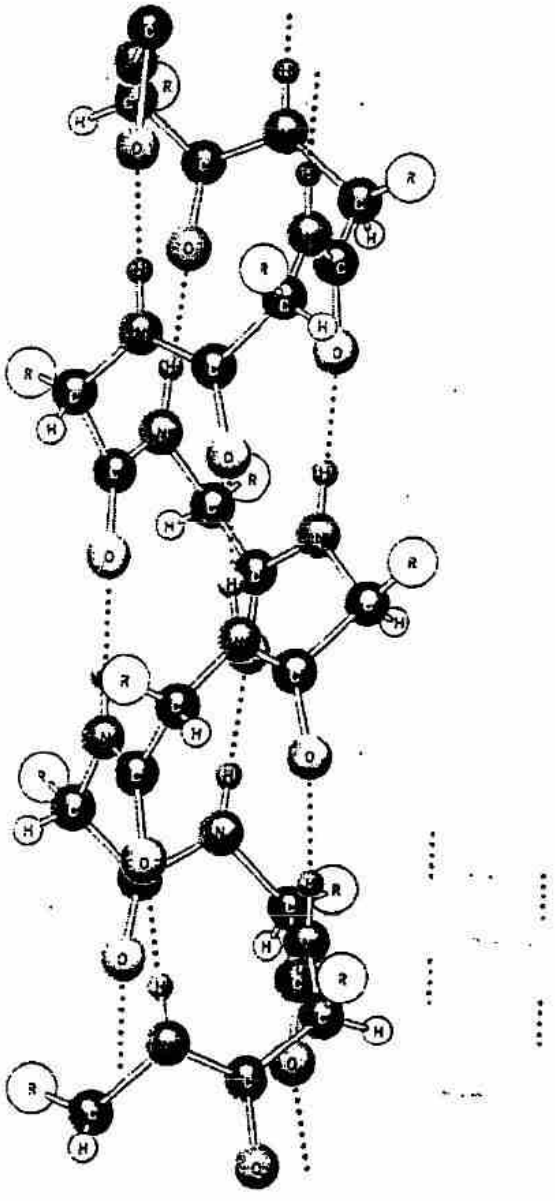
Là cấu trúc do sự sắp xếp có tính chất chu kỳ của chuỗi polypeptid. Cấu trúc bậc 2 của protein có hai loại xoắn α và gấp nếp β.

Do các nguyên tử carbon α có thể quay tự do xung quanh trục liên kết đơn của mạch làm cho chuỗi polypeptid có nhiều cách sắp xếp, nhiều hình thể. Các hình thể này phụ thuộc vào nhiều yếu tố như độ dài, góc liên kết...

a. Cấu trúc xoắn α:

Là cấu trúc có trật tự, rất bền vững, tương tự lò xo, được ổn định nhờ những liên kết hydro giữa các nhóm –NH và >C=O của chuỗi peptid với nhau.

Đây là cấu trúc xoắn α do Pauling đưa ra đối với α-keratin có trong lông, tóc, chất sừng...



Hình 22.1. Cấu trúc của α-keratin

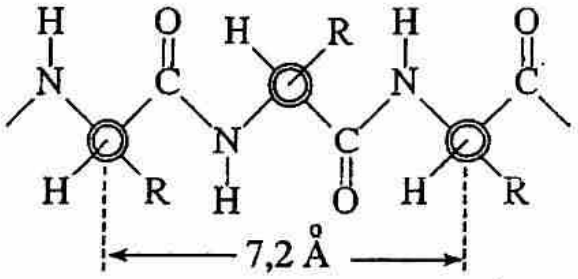
Độ bền của cấu trúc xoắn α phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó có sự phụ thuộc vào bản chất của các aminoacid.

Ngoài cấu trúc xoắn α thì còn có một số cấu trúc xoắn khác ít gặp hơn như xoắn α_π, xoắn γ...

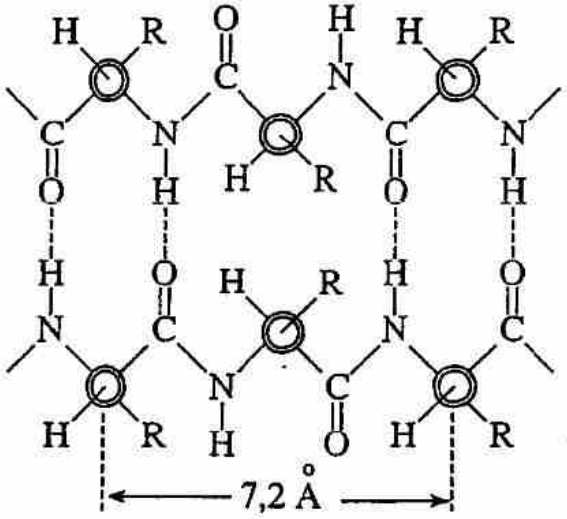
b. Cấu trúc gấp nếp β:

Cấu trúc gấp nếp β có hình chữ chi, chúng được ổn định nhờ các liên kết hydro giữa nhóm –NH và nhóm >C=O trong chuỗi peptid nhưng có cấu tạo chuỗi thẳng, không xoắn như α.

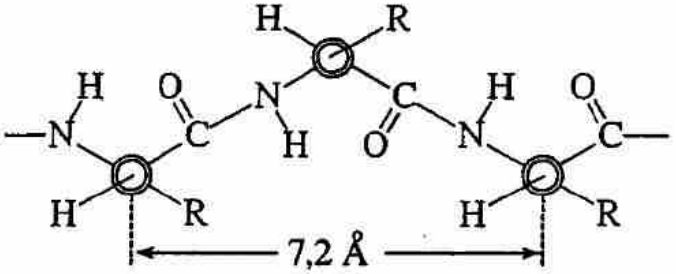
Dưới đây là cấu trúc chuỗi polypeptid ở dạng phẳng:



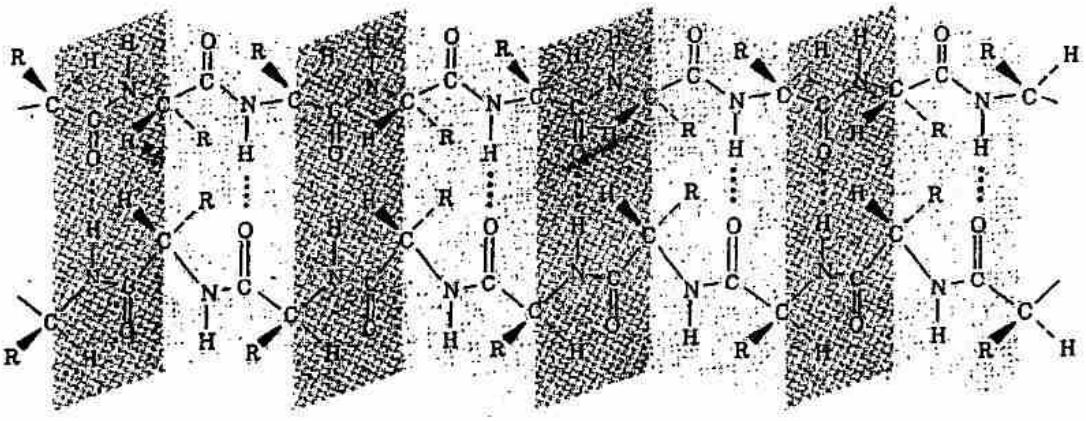
Các mạch này kéo dài dọc với nhau và tạo thành những mạch phẳng. Mỗi mạch được liên kết với hai mạch bên nhờ liên kết hydro:



Trong không gian, việc phân bố các nhóm nhánh với kích thước trung bình và nhỏ có thể bị uốn nhẹ mạch polypeptid:



Sau đây là cấu trúc của β-fibroin:



Hình 22.2. Cấu trúc bậc 2 gấp nếp β trong sợi fibroin.

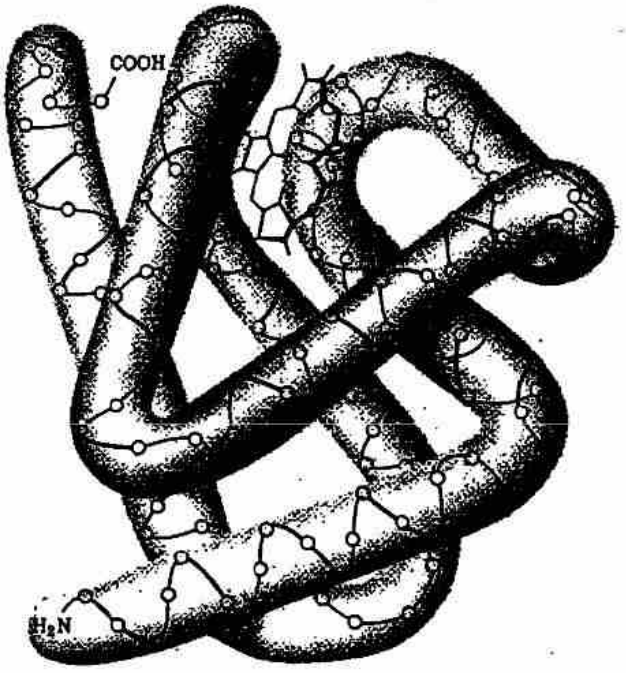
Cấu trúc bậc 2 gồm xoắn α và gấp nếp β có thể chuyển hóa cho nhau tuỳ theo điều kiện.

Ví dụ: miozin, một protein dạng sợi của bắp thịt có cấu trúc xoắn α, có thể thấy rằng khi co bắp thịt sẽ kèm theo việc chuyển thuận nghịch cấu trúc α thành β.

22.3.2.3. Cấu trúc bậc 3

Các protein hình cầu có cấu trúc bậc 3. Khác với bậc 2, trong cấu trúc bậc 3, sự ổn định của phân tử chủ yếu là do các tương tác kỵ nước quyết định sau đó mới đến các liên kết hydro.

Dưới đây là cấu trúc bậc 3 của mioglobin:



Hình 22.3. Cấu trúc của mioglobin.

22.3.2.4. Cấu trúc bậc 4

Cấu trúc bậc 4 của protein chứa từ hai chuỗi peptid trở lên. Về mặt cấu trúc hóa học, nó giống với cấu trúc bậc 3 nhưng giữa các phân tử khác nhau xuất hiện các lực hút. Nó có thể tạo thành do phân tử protein có cấu trúc bậc 3 liên kết với cấu trúc bậc 2 xoắn α hoặc gấp nếp β.

22.3.3. Phân lập protein

Protein dễ phân lập khỏi các chất có trong cơ thể sống như lipid, carbohydrat... nhưng rất khó tinh chế và tách riêng. Khi đun nóng với dung môi hữu cơ hoặc dung dịch kiềm thì nó dễ bị phân hủy.

Thường người ta phân lập protein bằng cách chiết với dung môi là dung dịch NaCl loãng, đôi khi bằng các dung môi hữu cơ có khả năng tan trong nước như aceton, glycerin..., sau đó lọc qua màng celophan thì protein sẽ còn lại trên màng celophan. Dung dịch protein khi thêm chất điện ly sẽ kết tủa được protein.

22.3.4. Tính chất của protein

Protein là hợp chất cao phân tử, được cấu tạo từ các tiểu phân keo có kích thước nhỏ khoảng 0,001 mm, khuyếch tán chậm trong dung dịch và không qua được màng bán thấm (celophan). Sau đây là một số tính chất chính của protein:

22.3.4.1. Tính chất lưỡng tính

Điện tích của protein phụ thuộc vào pH môi trường chứa protein đó. Tại điểm đẳng điện (pH_i) protein tồn tại ở dạng ion lưỡng cực và không bị di chuyển trong điện trường. Người ta ứng dụng tính chất này của protein để phân tích điện di các protein.

Dưới đây là giá trị pH đẳng điện của một số protein.

Bảng 22.4. pH đẳng điện (pHi) của một số protein

Số thứ tự	Protein	pHi
1	Pepsin	1,0
2	Albumin lòng trắng trứng	4,6
3	Cazein	4,7
4	Gelatin	4,9
5	Globulin	5,2
6	Hemoglobin	6,8
7	Ribonuclease	7,8
8	Tripxin	10,5
9	Prolamin	12,0

22.3.4.2. Sự biến tính của protein

Đa số các protein có khả năng tan trong dung dịch NaCl loãng. Trong dung dịch, protein tạo dung dịch keo.

Khi protein chịu tác động của các yếu tố vật lý như nhiệt độ cao, áp suất, tia tử ngoại... thì protein sẽ thay đổi tính chất, làm giảm hoặc mất hoạt tính sinh học. Khi đó người ta gọi là protein bị biến tính. Sự biến tính cũng gây ra những thay đổi sâu sắc trong protein và có thể làm mất hoạt tính sinh học của chúng.

22.3.4.3. Một số phản ứng tạo màu của protein

a. Phản ứng tạo màu vàng với HNO_3:

Khi thêm acid nitric đặc vào dung dịch protein và đun nóng thấy có màu vàng xuất hiện là sản phẩm polynitro thu được trong quá trình nitro hóa nhân thơm trong protein.

b. Phản ứng với $CuSO_4$:

Protein khi tác dụng với dung dịch $CuSO_4$ trong môi trường kiềm sẽ tạo màu khác nhau từ xanh tím đến đỏ tím tuỳ theo cấu tạo của protein. Phản ứng này có tên là phản ứng biurê, được dùng để xác định các hợp chất có liên kết peptid. Dipeptid cho màu xanh tím, tripeptid cho màu tím, còn tetrapeptid trở lên cho màu đỏ tím. Phản ứng được sử dụng để nhận biết protein.

22.3.4.4. Enzym và coenzym

Enzym là những protein đặc hiệu có khả năng xúc tác cho các phản ứng chuyển hóa trong tế bào sống.

Enzym có tính chất đặc hiệu. Mỗi enzym chỉ tác dụng với một loại cơ chất và chỉ hoạt động trong những điều kiện nhất định.

Nhiều enzym chỉ tác dụng nếu có sự tham gia của một chất không phải là protein được gọi là coenzym.

Coenzym thường không đặc hiệu, có thể phối hợp hoạt động với nhiều enzym trên nhiều cơ chất khác nhau.

Một số loại enzym chính mà chúng ta hay gặp như enzym hydrolase (gây phản ứng thủy phân), enzym transferase (gây phản ứng chuyển đổi), enzym lypase (gây phản ứng thủy phân lipid), enzym xúc tác cho phản ứng oxy hóa khử, enzym phân hủy hoặc tạo liên kết giữa hai nguyên tử carbon, enzym gây đồng phân hóa và racemic hóa.

Chương 23

HỢP CHẤT DỊ VÒNG

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được định nghĩa, phân loại, danh pháp của các hợp chất dị vòng.*
2. *Trình bày được cấu trúc và hóa tính chung của dị vòng.*
3. *Trình bày được hóa tính của một số hợp chất dị vòng tiêu biểu (furan, pyrol, pyridin).*
4. *Nêu được ý nghĩa và ứng dụng các hợp chất dị vòng đối với y dược học.*

23.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HỢP CHẤT DỊ VÒNG

23.1.1. Định nghĩa

Hợp chất dị vòng là những hợp chất hữu cơ có cấu tạo vòng và trong vòng có chứa một hay nhiều nguyên tử của các nguyên tố khác ngoài carbon. Các nguyên tố này gọi là dị tố. Các dị tố thường gặp là N, O, S. Tuy vậy người ta cũng còn gặp các dị tố khác như Se, Te, P, Si...

Các hợp chất dị vòng, đặc biệt là các dị vòng chứa N, O rất phổ biến trong tự nhiên và dễ được tạo ra từ các phản ứng tổng hợp. Nhiều hợp chất dị vòng có hoạt tính sinh học và được sử dụng làm thuốc điều trị nhiều bệnh khác nhau. Ví dụ: penicilin (thuốc kháng sinh), cimetidin (thuốc điều trị loét dạ dày, tá tràng), phenobarbital (thuốc an thần), saccharin (chất ngọt thay đường dùng cho người bị bệnh đái tháo đường).

Hợp chất dị vòng không hoàn toàn mới lạ, trong các chương trước, chúng ta đã gặp các hợp chất như: epoxid (ether vòng 3 cạnh), lacton (ester vòng), và lactam (amid vòng), dung môi dioxan, tetrahydrofuran (ether vòng) và phần lớn carbonhydrat tồn tại dưới dạng dị vòng bán acetal.

Hầu hết các dị vòng có tính chất hóa học giống như các chất mạch hở có cấu tạo tương tự. Ví dụ: lacton (ester vòng), lactam (amid vòng) có tính chất hóa học gần giống với hợp chất mạch hở có cấu trúc ester và amid. Với những hợp chất dị vòng có vòng chưa bão hòa thường có những tính chất đặc biệt. Chúng ta sẽ xét tính chất của các hợp chất này trong các phần sau.

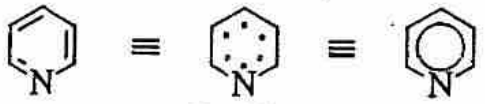
23.1.2. Phân loại

Hợp chất dị vòng thường được chia làm 3 loại theo tiêu chuẩn sau đây:

- Theo dị tố: hợp chất dị vòng chứa oxy, nitơ, lưu huỳnh.
- Theo vòng: phân loại theo số cạnh của vòng như dị vòng có 3, 4, 5, 6, 7, 8... cạnh. Dị vòng 5 và 6 cạnh thường gặp nhiều trong các hợp chất thiên nhiên và chất tổng hợp. Nhiều hợp chất này, có tác dụng sinh học quan trọng và được sử dụng trong thực tế.
- Theo mức độ chưa no của vòng: dị vòng có tính thơm, dị vòng no, dị vòng chưa no một phần.

  + Dị vòng thơm là những dị vòng có cấu trúc điện tử của vòng phù hợp với công thức Hückel $(4n + 2)e\ \pi$.

Ví dụ:

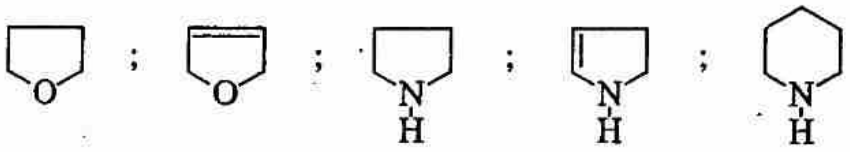


Pyridin

Furan

  + Dị vòng không thơm là dị vòng no hoặc chưa no.

Ví dụ:



23.1.3. Danh pháp

Hiện nay, người ta vẫn dùng tên dị vòng đã sử dụng từ lâu. Những tên này thường được gọi theo nguồn gốc thiên nhiên hay phương pháp điều chế chúng. Ví dụ: thiophen, pyrol, pyridin...

Do sự phát triển của hóa học dị vòng, gần đây người ta đã xây dựng được một danh pháp hệ thống có thể ứng dụng cho tất cả các trường hợp.

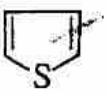
23.1.3.1. Danh pháp thông thường

Danh pháp thông thường không phản ánh được cấu trúc của hợp chất dị vòng. Hiện nay có khoảng hơn 60 hợp chất dị vòng được gọi theo danh pháp thông thường.

Ví dụ:

Pyrol

Furan


Thiophen

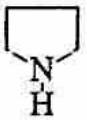
Pyrazol

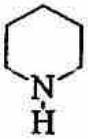
Pyridin

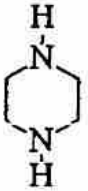
Pyridazin

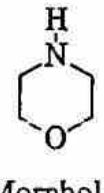
Pyrimidin

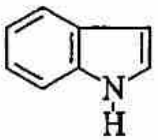
Pyrazin

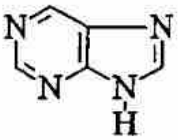

Pyrolidin

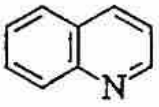

Piperidin

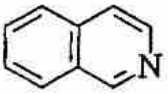

Piperazin


Morpholin


Indol


Purin


Quinolin


Isoquinolin

23.1.3.2. Danh pháp hệ thống

a. Danh pháp của hợp chất dị vòng đơn vòng

Cách đọc tên dị vòng thường dựa vào 4 yếu tố là: tiếp đầu ngữ, vòng, mức độ chưa no của vòng và vị trí của dị tố.

– *Tiếp đầu ngữ:* Đọc theo tên của các dị tố

Bảng 23.1. Tiếp đầu ngữ chỉ tên các dị tố.

Dị tố		Hoá trị	Tiếp đầu ngữ
Oxy	O	II	Oxa
Lưu huỳnh	S	II	Thia
Selen	Se	II	Selena
Telur	Te	II	Telura
Nitơ	N	III	Aza
Phospho	P	III	Phospha
Arsen	As	III	Arsa
Silic	Si	IV	Sila
Germani	Ge	IV	Germa
Bor	B	III	Bora

Trường hợp trong vòng có nhiều dị tố giống nhau, người ta ghép thêm vào tiếp đầu ngữ để chỉ số lượng các dị tố như: di, tri, tetra... nghĩa là có 2, 3, 4... dị tố.

Nếu trong vòng có 2 hay nhiều dị tố khác nhau thì ưu tiên dị tố ở nhóm cao nhất trong bảng tuần hoàn các nguyên tố và có số nguyên tố nhỏ nhất trong nhóm ấy.

Ví dụ: Thứ tự ưu tiên khi đọc tên các dị tố là: O, S, Se, Te, N, P, As, Sb, Si, Sn, Pb, Hg...

– *Tiếp vĩ ngữ:* Tượng trưng cho số cạnh của vòng và mức độ chưa no của vòng.

Mỗi vòng được đặc trưng một vần

Ví dụ: + vòng 3 cạnh có vần ir (từ chữ tri)

+ vòng 4 cạnh có vần et (từ chữ tetra)...

Mức độ chưa no của vòng được chỉ rõ ở tiếp vĩ ngữ. Khi mức độ chưa no một phần, thường dùng tiếp đầu ngữ để chỉ nguyên tử hydrro gắn vào các liên kết đôi. Ví dụ: tetrahydroazepin.

Bảng 23.2. Các tiếp vĩ ngữ thông dụng.

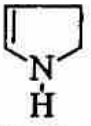
Số cạnh của vòng	Từ cơ bản	Vòng có nitơ		Vòng không có nitơ	
		Có số liên kết đôi tối đa	Bão hòa	Có số liên kết đôi tối đa	Bão hoà
3	- ir -	irin	iridin	iren	iran
4	- et -	et	etidin	et	etan
5	- ol -	ol	olidin	ol	olan
6	- in -	in	*	in	an
7	- ep -	epin	*	epin	epan
8	- oc -	ocin	*	ocin	ocan

Ghi chú: *: thêm "pehydro" vào từ cơ bản và tiếp vĩ ngữ của các hợp chất chưa bão hòa tương ứng.

Ví dụ:

Aziridin

Azet



2,3-Dihydro azol
(Δ -2 pyrolin)

Aazin
(pyridin)

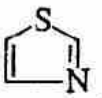
Azirin

Oxetan

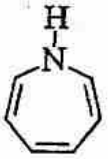
Oxol
(furan)

1,3,5-Triazin

Oxazol



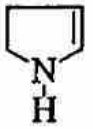
1,3-Thiazol



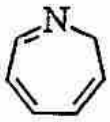
Azepin

1,2-Diazoxin

Trong các tài liệu chuyên môn, người ta thường ký hiệu các vị trí trong vòng có nối đôi hoặc đã bão hòa hydro như sau:



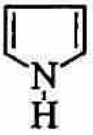
Δ^2- Pyrolin (nghĩa là ở vị trí 2 có liên kết đôi)



2H-Azepin (ở vị trí 2 bão hòa hydro)

Tuy nhiên, cách gọi tên này không áp dụng với cách gọi thông thường.

Ví dụ:

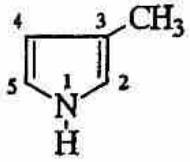


1H-azol
(không gọi 1H-pyrol)

– *Cách đánh số:*

+ Trường hợp dị vòng chứa 1 dị tố thì ưu tiên số 1 cho dị tố, có thể dùng chữ cái Hylạp như: α, β, γ để chỉ các vị trí trong vòng.

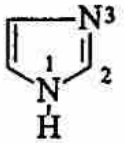
Ví dụ:



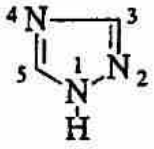
3-methyl pyrol
(β-methyl pyrol)

+ Trường hợp trong vòng có nhiều dị tố giống nhau thì đánh số sao cho các dị tố có chỉ số nhỏ nhất và tổng các chỉ số mà dị tố chiếm là một số nhỏ nhất. Nếu một vòng chứa hai dị tố là nitơ thì ưu tiên cho nitơ bậc hai rồi đến nitơ bậc 3.

Ví dụ:



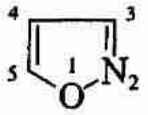
1,3-Diazol



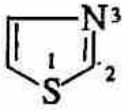
1,2,4-Triazol

+ Trường hợp trong vòng chứa các dị tố khác nhau thì ưu tiên số một cho dị tố đứng trước trong cách gọi tên theo hệ thống và đánh số sao cho tổng các chỉ số mà dị tố chiếm là nhỏ nhất.

Ví dụ:



1,2-Oxazol



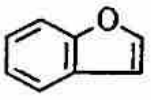
1,3-Thiazol

b. Danh pháp hệ dị vòng ngưng tụ

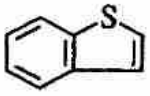
Cách đọc tên hệ dị vòng ngưng tụ dựa trên nguyên tắc là phải chọn một dị vòng trong hệ ngưng tụ làm vòng cơ bản, còn các vòng khác được coi như phần thay thế.

– Hệ hai vòng có 1 là dị vòng: người ta coi dị vòng là vòng cơ bản, vòng kia là phụ và gọi bằng tiếp đầu ngữ (dùng benzo để gọi vòng benzen).

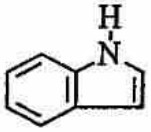
Ví dụ:



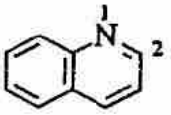
Benzofuran



Benzothiophen

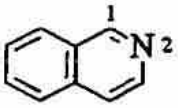


Benzopyrol (indol)



Quinolin

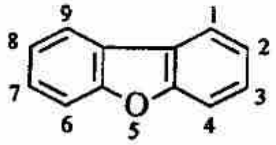
Benzopyridin



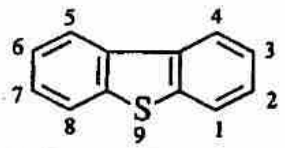
Isoquinolin

Đối với hệ ngưng tụ này, người ta thường đánh số bắt đầu từ đỉnh bên phải (không bắt đầu từ dị tố) và tiếp tục theo chiều kim đồng hồ theo hệ đa vòng. Có thể đánh số bắt đầu từ đỉnh dưới của vòng bên phải và ngược theo chiều kim đồng hồ quanh hệ đa vòng.

Ví dụ:



Dibenzofuran



Dibenzothiophen

– Hệ hai dị vòng:

+ Chọn vòng cơ bản: (vòng chính): việc chọn vòng cơ bản trong hệ hai dị vòng tuân theo qui tắc sau:

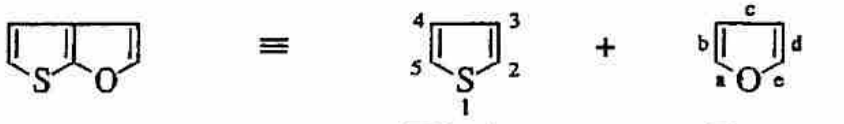
- Trường hợp cùng cỡ vòng thì ưu tiên vòng chứa dị tố nitơ, sau đó là vòng có oxy rồi mới đến vòng có lưu huỳnh.
- Trường hợp các cỡ vòng khác nhau thì vòng lớn hơn được chọn làm vòng chính.
- Trường hợp trong các vòng có nhiều dị tố khác nhau thì vòng nào chứa nhiều dị tố hơn được chọn làm vòng chính.

+ Cách đánh số:

- Các cạnh của dị vòng chính được xác định bằng chữ theo trình tự đánh số bình thường của vòng đó khi đứng một mình.
- Các đỉnh của dị vòng thế được xác định bằng số theo trình tự đánh số bình thường của vòng đó khi đứng riêng một mình sao cho các chỉ số có giá trị nhỏ nhất và dị tố gần với cạnh (a) nhất.
- Khi các vòng thế chỉ là vòng carbon (không có dị tố) thì không cần xác định các cạnh như vậy.

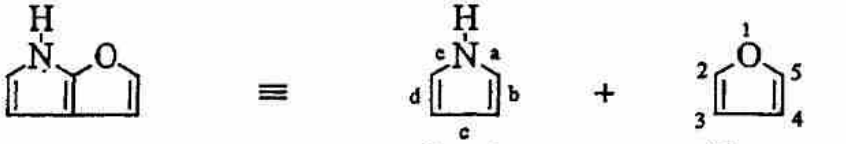
Trong cách gọi tên chung thì tên của vòng cơ bản được giữ nguyên, còn tên của vòng thế được đổi đuôi thành "o".

Ví dụ:



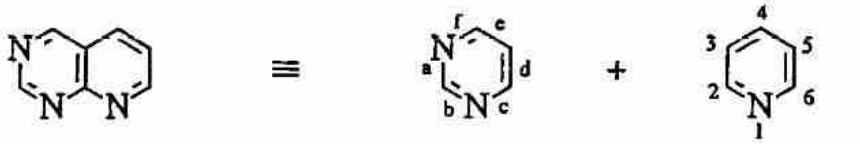
Thiophen (vòng ghép) Furan (vòng chính)

Tên gọi: hieno [2,3-b] furan
không đọc: Furothiophen



Pyrol (vòng chính) Furan (vòng ghép)

Tên gọi: furo [2,3-b] pyrol
không đọc: pyrolofuran

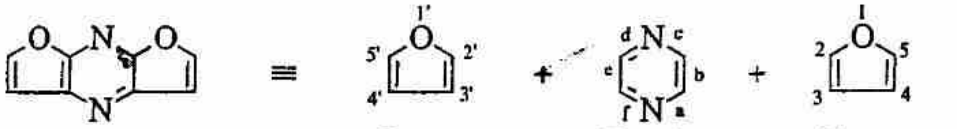


Pirimidin (vòng chính) Pyridin (vòng ghép)

Tên gọi: pyrido [2,3-d] pirimidin

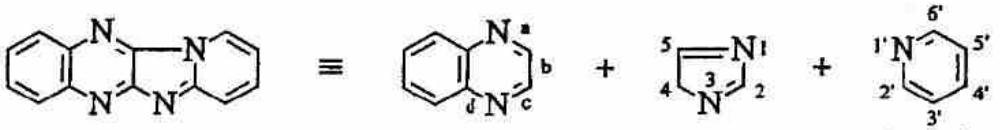
– Hệ ba dị vòng trở lên: phân biệt dị vòng thế thứ nhất và thứ hai bằng cách dùng chữ số có phẩy.

Ví dụ:



Furan (vòng ghép) — Pirazin (vòng chính) — Furan (vòng ghép)

Tên gọi: difuro [2,3-b; 2',3'-e] pirazin



Quinoxalin (vòng chính) — Imidazol (vòng ghép thứ nhất) — Pyridin (vòng ghép thứ hai)

Tên gọi: pyrido [1',2'; 1,2] imidazo [4,5-b] quinoxalin

– Hệ thống đa vòng:

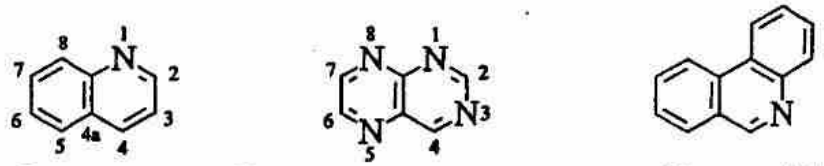
Việc xác định các đỉnh của hệ thống đa dị vòng ngưng tụ phức tạp cần tuân theo một số qui định sau:

+ Viết tối đa số vòng theo chiều nằm ngang, còn các vòng khác viết về phía trên bên phải trục hoành.
+ Đánh số theo chiều kim đồng hồ bắt đầu từ đỉnh của vòng cao nhất ở bên phải sao cho dị tố có chỉ số thấp nhất.
+ Các nguyên tử carbon ở cạnh nối lấy số nguyên tử carbon trước đó và thêm chữ "a"

Ví dụ:

Viết — Không viết

Viết — Không viết

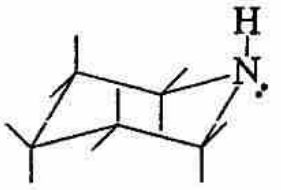


Quinolin — Pteridin — Phenantridi

23.1.4. Cấu trúc và hóa tính của dị vòng

23.1.4.1. Cấu trúc

Dị vòng thơm có cấu trúc vòng phẳng (ví dụ: furan, thiophen, pyrol, pyridin). Các dị tố tham gia vào hệ thống liên hợp bằng cách đóng góp cặp điện tử tự do vào hệ thống, do đó dị vòng cũng có hệ thống điện tử π tương tự như hệ thống thơm (số electron trong vòng phù hợp với công thức Hückel: $(4n + 2)e\pi$). Các vòng không thơm có cấu trúc kiểu cyclan. Ví dụ: vòng piperidin có cấu dạng ghế và thuyền nhưng cấu dạng ưu tiên là cấu dạng ghế với nguyên tử hydro liên kết với nitơ ở dạng axial, còn cặp điện tử tự do của nitơ ở dạng equatorial.



Cấu tạo của dị vòng được chứng minh bằng các phương pháp vật lý. Ví dụ, khi đo mật độ electron của các nguyên tử, các nhà khoa học thấy rằng mật độ electron của các nguyên tử khác nhau tuỳ theo vị trí của chúng trong vòng. Người ta có thể căn cứ vào độ dài liên kết để xác định dị vòng thơm hoặc không thơm.

Bảng 23.3. Độ dài liên kết trong dị vòng thơm và không thơm (Å)

Liên kết trong dị vòng không thơm		Liên kết trong dị vòng thơm	
C–C	1,48	C=C	1,34
C–N	1,45	C=N	1,27
C–O	1,36	C=O	1,22
C–S	1,75	C=S	1,64
N–N	1,41	N=N	1,23

Có thể dựa vào năng lượng cộng hưởng thực nghiệm và năng lượng thơm hóa để xác định tính thơm của hợp chất dị vòng so với benzen.

Bảng 23.4. Năng lượng cộng hưởng thực nghiệm của một số dị vòng

Hợp chất	Kcalo. mol^{-1}	kJ. mol^{-1}
Benzen	35,9	150
Pyridin	27,9	117
Quinolin	48,4	200
Pyrol	21,6	90
Indol	46,8	196
Thiophen	29,1	122
Furan	16,1	68

Qua các giá trị trên, chúng ta nhận thấy: benzen có tính thơm mạnh hơn pyridin và các dị vòng 5 cạnh có một dị tố và benzen có tính thơm yếu hơn quinolin và indol.

Có thể so sánh tính thơm như sau:

Benzen > Thiophen > Pyridin > Pyrol > Furan

Các đặc trưng về cấu tạo còn thể hiện qua các giá trị về phổ tử ngoại (UV), phổ hồng ngoại (IR) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).

Bảng 23.5. Phổ tử ngoại của một số hợp chất dị vòng

Hợp chất	λ_{max} (nm)
Benzen	256
Pyridin	251, 270
Pyridazin	246, 340
Pirimidin	243, 298
Naphthalen	218, 275, 311
Quinolin	225, 270, 311
Isoquinolin	217, 266, 317
Indol	215, 226, 279

23.1.4.2. Tính chất hóa học

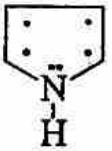
Dị vòng biểu lộ nhiều đặc tính thơm. Ví dụ: bền vững với nhiệt và tác nhân oxy hóa, dị vòng có hệ thống nối đôi liên hợp dễ cho phản ứng thế nhưng lại khó cho phản ứng cộng. Đó là do dị tố đã tham gia vào hệ thống thơm, do sự tham gia cặp điện tử tự do vào hệ thống dị vòng, tính chất thông thường của dị tố giảm đi hoặc mất hẳn.

Ví dụ:

- Dị vòng 6 cạnh có một dị tố là nitơ là pyridin: Nitơ tham gia một điện tử hóa trị vào việc hình thành hệ thống điện tử kiểu benzen, cặp điện tử tự do còn nguyên nên pyridin vẫn có tính base do nitơ mang lại.

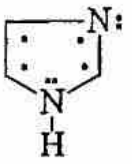
$K_b \sim 2{,}3.10^{-9}$

- Dị vòng 5 cạnh một dị tố nitơ như pyrol: Cặp điện tử tự do của dị tố tham gia vào hệ thống thơm, tính base của nitơ bị giảm và không còn rõ rệt nữa nếu so sánh với tính base của amin bậc 2 (dialkylamin).

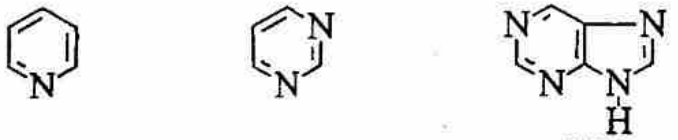


$K_b \sim 2{,}5.10^{-14}$

– Dị vòng 5 cạnh có hai dị tố: imidazol, hai nguyên tử nitơ tham gia vào hệ thống vòng theo hai cách khác nhau, một dị tố còn mang cặp điện tử tự do nên imidazol vẫn thể hiện tính base ($K_b = 1,1.10^{-7}$).



Tính base của dị vòng không phụ thuộc số lượng di tố có trong vòng. Sự phân bố mật độ điện tử và cấu trúc lập thể ảnh hưởng đến tính base của dị vòng. Ví dụ:



pK_a = 5,2 1,3 2,3

(Của acid liên hợp)

pK_a = 2,3 1,3 0,7

(Của acid liên hợp)

pK_a = 4,7 5,4

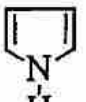
(Của acid liên hợp)

23.2. HỢP CHẤT DỊ VÒNG 5 CẠNH

23.2.1. Dị vòng 5 cạnh một dị tố

Hợp chất dị vòng 5 cạnh một dị tố được nghiên cứu nhiều và phổ biến là furan, pyrol và thiophen. Do đó trong giáo trình này, chúng ta tập trung nghiên cứu vào các dị vòng đó.

Furan, pyrol và thiophen là 3 dị vòng chính thuộc nhóm này, mỗi chất chứa một dị tố:



Pyrol (I)

Furan (II)

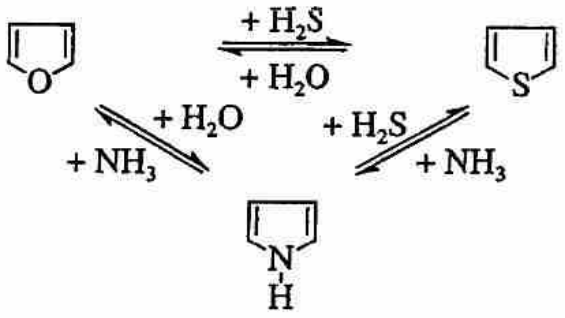
Thiophen (III)

Bảng 23.6. Tính chất lý học của dị vòng 5 cạnh

Tên	Khối lượng phân tử	Độ nóng chảy °C	Độ sôi °C
Furan	68	- 85	31
Pyrol	67	- 23	130
Thiophen	84	- 38	84

Từ công thức I, II, III chúng ta dự đoán rằng các chất này có thể có tính chất của dien liên hợp, của amin, của ether và của sulfid (thioether). Thực tế, các dị vòng này không cho phản ứng cộng, thiophen không cho phản ứng oxy hóa như sulfid, pyrol không có tính base như của amin. Mặt khác các dị vòng này và các dẫn chất của nó cho các phản ứng thế ái điện tử như nitro hóa, sulfon hóa, halogen hóa, acyl hóa theo Friedel–Crafts, thậm chí tham gia cả phản ứng Reimer–Tiemann và phản ứng kết hợp với muối diazoni. Năng lượng cộng hưởng của chúng là 16 - 29 Kcalo/mol, ít hơn năng lượng cộng hưởng của benzen (36 Kcalo/mol) và ít hơn năng lượng cộng hưởng của dien liên hợp (khoảng 3 Kcalo/mol). Dựa trên cơ sở đó, người ta gọi pyrol, furan và thiophen là những dị vòng thơm, công thức I, II, III chưa nói lên được cấu tạo của những chất đó.

Bằng thức nghiệm, Y.K. Iurep đã chứng minh là ba hợp chất dị vòng này có thể chuyển chất nọ ra chất kia nếu đun nóng với hơi nước, H_2S hay NH_3 và dùng Al_2O_3 làm xúc tác.



Tính thơm của các dị vòng này được biểu hiện ở năng lượng liên hợp khá lớn:

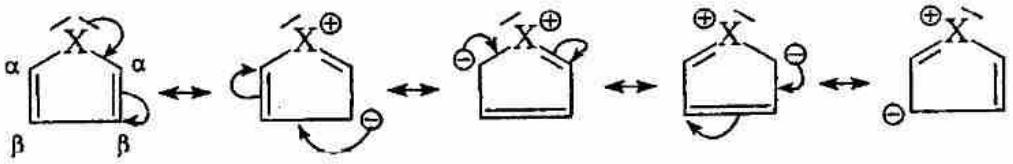
Furan	16 Kcalo/mol
Pyrol	25 Kcalo/mol
Thiophen	29 Kcalo/mol
Benzen	36 Kcalo/mol

Như vậy, thiophen có tính thơm rõ rệt nhất (gần với benzen) còn furan có tính thơm yếu hơn so với hai dị vòng còn lại.

Ngoài ra, khoảng cách giữa các nguyên tử trong dị vòng cũng nói lên tính thơm khi chúng ta so sánh độ dài liên kết của chúng với những liên kết tương ứng trong các phân tử tương tự không có nối đôi luân phiên (bảng 23.3)

Cũng như các hợp chất thơm, dị vòng 5 cạnh có cấu trúc nằm trong một mặt phẳng với 4 nguyên tử carbon và một dị tố oxy, nitơ hay lưu huỳnh.

Khi tham gia một cặp điện tử tự do vào sự liên hợp thơm, dị tố trở nên nghèo điện tử, còn nguyên tử carbon trở nên giàu điện tử hơn. Khả năng phân cực biểu hiện trong các công thức giới hạn sau:

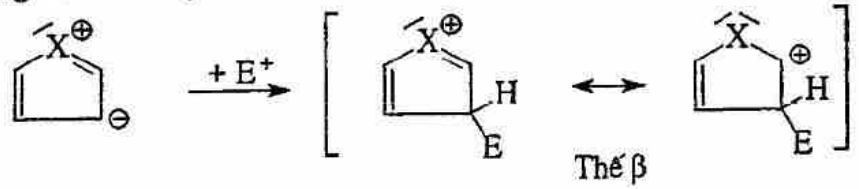


Qua các dạng mesome, chúng ta có nhận xét sau:

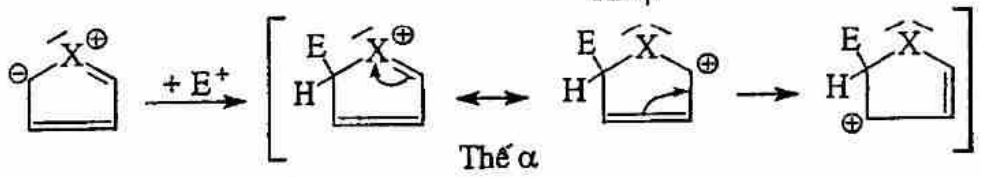
- Dị tố nghèo điện tử hơn nên hoạt tính thay đổi (Ví dụ: tính base của nguyên tử nitơ trong pyrol giảm).
- Các đỉnh carbon mang điện tích âm giải thích vì sao ở các vị trí đó dễ tham gia phản ứng thế ái điện tử.

Tuy nhiên, các công thức đó cho thấy các vị trí α và β được phân cực như nhau nhưng thực tế phản ứng thế ái điện tử xảy ra chủ yếu ở vị trí α.

Người ta giải thích hiện tượng đó là do trong phản ứng thế ái điện tử, các hợp chất có tính thơm tạo nên cấu trúc ở trạng thái trung gian (phức σ). Áp dụng vào các dị vòng 5 cạnh có một dị tố, ở trường hợp thế β chỉ tạo được hai công thức giới hạn, còn ở trường hợp thế α tạo nên 3 công thức giới hạn. Như ta đã biết, nếu tạo được nhiều công thức giới hạn là có sự bất định điện tử lớn hơn ứng với mức năng lượng thấp hơn. Do đó, trạng thái trung gian α dễ tham gia phản ứng thế ái điện tử hơn.



Thế β



Thế α

Chúng ta xét cấu tạo của pyrol:

Mỗi nguyên tử của vòng, cả carbon và nitơ liên kết với hai nguyên tử khác của vòng bằng liên kết σ. Trong các liên kết mỗi nguyên tử carbon dùng ba orbital sp^2, chúng nằm trên một mặt phẳng và tạo với nhau một góc là 120°. Sau khi góp một điện tử cho mỗi liên kết σ, mỗi nguyên tử carbon trong vòng bỏ ra một điện tử và nguyên tử nitơ bỏ ra hai điện tử p. Các orbital p xen phủ lên nhau tạo ra đám mây điện tử π ở phía trên và phía dưới của mặt phẳng vòng tạo ra đám mây điện tử π chứa toàn bộ 6 diện tử và thỏa mãn công thức Hückel: (4n + 2) eπ.

Các điện tử π xen phủ làm cho vòng bền vững. Pyrol có năng lượng cộng hưởng thấp và tham gia phản ứng thế ái điện tử như nitro hóa và kết hợp

muối diazoni. Nitơ còn đôi điện tử tự do làm cho vòng có tính base giống như các hợp chất nitơ, mặc đù tính base yếu ($K_b \sim 2,5.10^{-14}$).

Do đó pyrol có thể biểu diễn bằng công thức giới hạn:

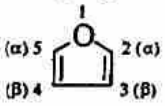
Furan và thiophen có cấu tạo tương tự như pyrol. Giống như nitơ, oxy và lưu huỳnh góp hai điện tử vào đám mây điện tử π tạo thành hệ 6 điện tử thơm. Do đó, các chất này có tính chất gần giống với các dẫn chất của benzen.

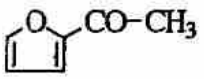
Furan Thiophen

Cần chú ý rằng, ở các nguyên tử oxy (trong furan) và lưu huỳnh (trong thiophen) ngoài cặp điện tử tham gia vào hệ thống thơm còn một cặp điện tử nữa không tham gia vào hệ thống thơm mà nằm ở orbital lai tạo sp^2, nghĩa là nằm trong mặt phẳng của vòng.

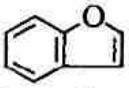
23.2.1.1. Nhóm furan

Người ta thường dùng từ furan để gọi loại dị vòng này, còn từ oxol hầu như không được sử dụng.





2-Acetyl furan (furan là nhân chính)
furyl methyl ceton (furan là nhóm thế)



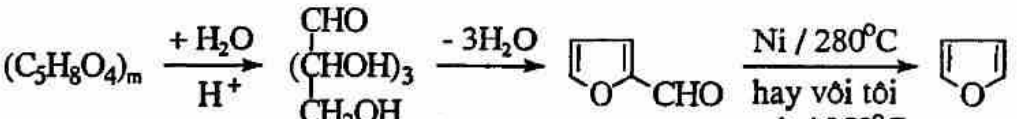
Benzo furan

Tetrahydro furan

a. Nguồn gốc thiên nhiên và phương pháp điều chế

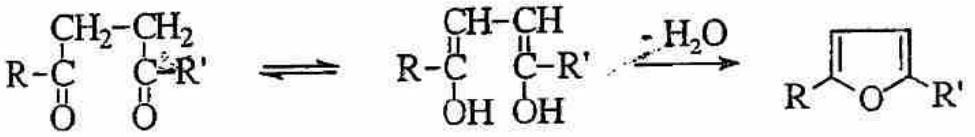
Người ta tìm thấy furan trong hắc ín nhựa thông đuôi ngựa và trong kháng sinh do nấm tiết ra. Có thể điều chế furan bằng các phản ứng:

- Decarbonyl hóa furfural: Khi đun nóng pentosan trong môi trường acid hydrocloric, thủy phân được pentose, tiếp theo là phản ứng loại nước và đóng vòng thu được furfural. Thực hiện phản ứng loại nhóm carbonyl của furfural sẽ thu được furan:

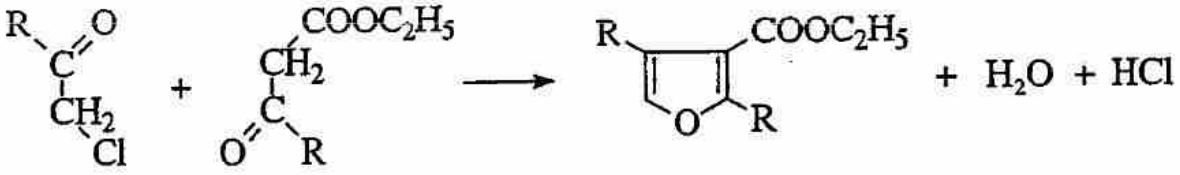


Pentosan Pentose Furfural Furan

- Dehydrat hóa hợp chất 1,4-dicarbonyl:

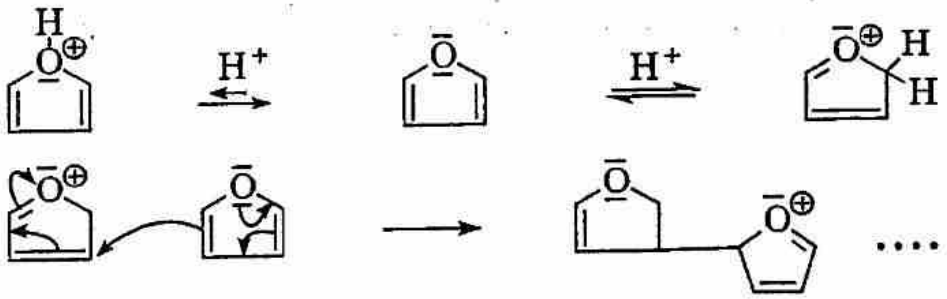


- Ngưng tụ α-halogenoceton với ester của β-ceton acid:

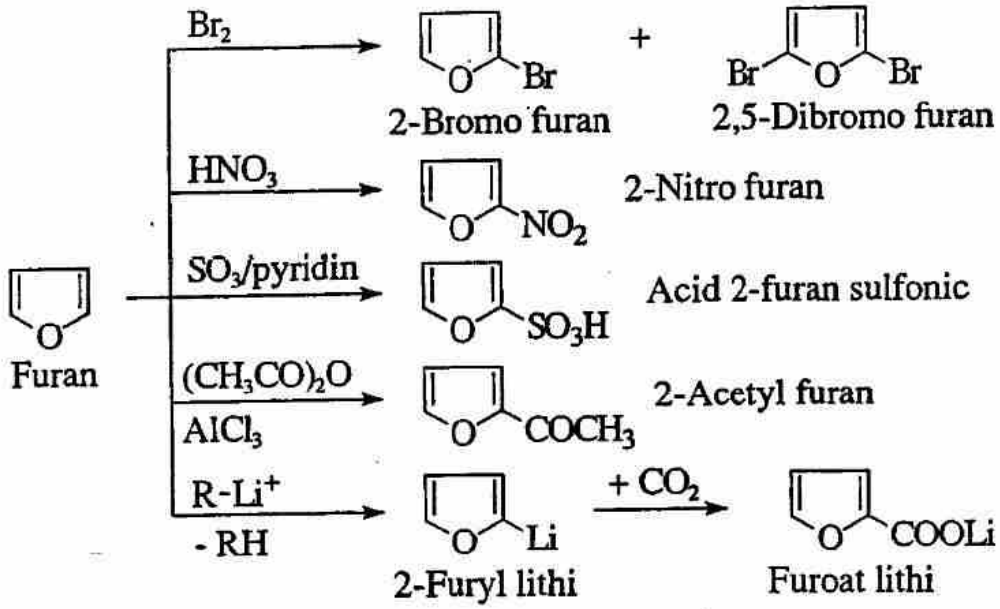


b. Tính chất:

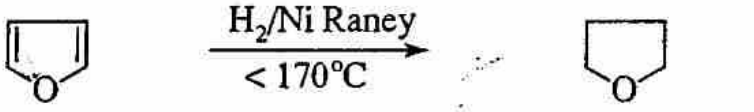
Furan có mùi giống như cloroform, không tan trong nước. Nhân furan không bền vững với các tác nhân acid mạnh vì trong điều kiện đó, furan dễ dàng bị polyme hóa:



- Phản ứng thế: Phản ứng thế ái điện tử của furan dễ xảy ra ở vị trí 2. Vì furan không bền trong môi trường acid nên phản ứng này phần nào bị hạn chế. Furan còn tham gia phản ứng thế kim loại ở vị trí α và carbonat hóa ra acid:

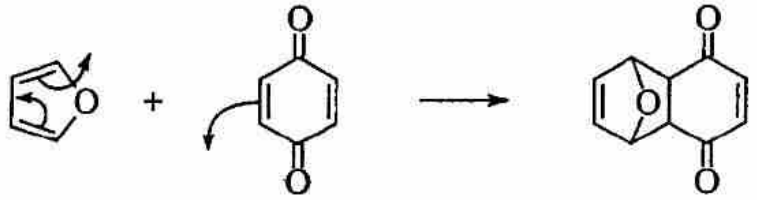


– Phản ứng cộng: Phản ứng cộng xảy ra dễ dàng hơn so với benzen:

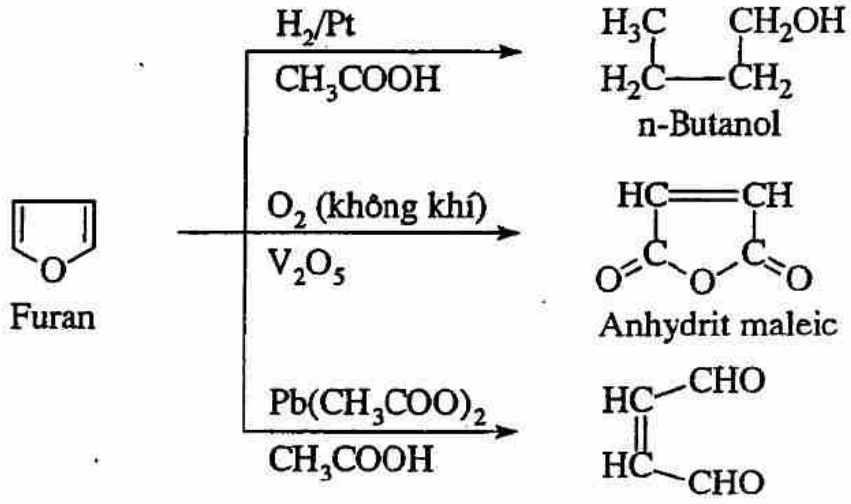


Tetrahydro furan

Furan cho phản ứng Diels–Alder như một dien liên hợp khi tác dụng với anhydrid maleic hay p-quinon:



– Tính bền vững của nhân: Nhân furan kém bền vững hơn so với nhân benzen nên có thể phá vỡ vòng bởi phản ứng hydrogen hóa hay oxy hóa hoặc với chì acetat trong môi trường acid acetic:

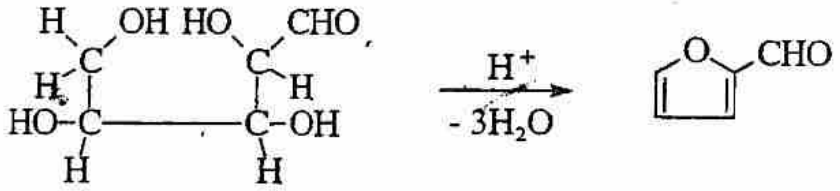


Để ngoài không khí, furan tự oxy hóa đồng thời trùng hiệp hóa. Với pentoxyd vanadi và tác dụng của oxy không khí, furan tạo thành anhydrid maleic.

– Hóa tính của dị tố: Khác với ether oxyd có cặp điện tử tự do định cư, dị tố oxy trong furan không có tính base theo như định nghĩa của Lewis. Khi tác dụng với acid mạnh, furan bị trùng hiệp hóa: nguyên nhân là do proton H^+ gắn vào nhân, phá vỡ hệ thống thơm, chỉ còn lại hệ thống nối đôi luân phiên rất dễ trùng hiệp.

c. Dẫn chất của furan

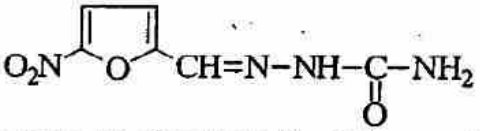
– Furfural: Furfural là chất lỏng, có mùi giống benzaldehyd. Furfural thường được điều chế bằng phản ứng loại nước ở pentose trong môi trường acid ở nhiệt độ cao:



Trong công nghiệp, người ta sử dụng các nguyên liệu thực vật có nhiều pentosan (như lõi ngô, rơm rạ...). Pentosan được đun nóng dưới áp suất trong môi trường acid, thủy phân hóa ra pentose, sau đó loại nước được furfural. Muốn phân riêng furfural, người ta thường dùng phương pháp cất kéo hơi nước.

Do có nhóm chức aldehyd, furfural tham gia các phản ứng tương tự aldehyd benzoic như: oxy hóa được acid, khử hóa tạo alcol, ngưng tụ với các hợp chất có hydro linh động tạo ra các sản phẩm tương ứng.

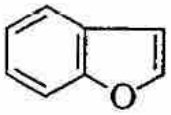
Furfural dược dùng làm nguyên liệu chất dẻo và dung môi. Một số dẫn chất của 5-nitro furfural có tác dụng kháng khuẩn mạnh. Ví dụ:



Nitrofurazon (5-nitro-2-furfuryliden semicarbazon)

Chất này có tác dụng kháng nhiều chủng vi khuẩn Gram (+) và Gram (-) và được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn ngoài da.

– Benzo furan (hay cumaron):

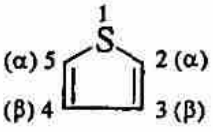


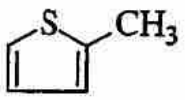
Với tác dụng của acid sulfuric, cumaron trùng hiệp thành nhựa (ứng dụng trong công nghiệp chất dẻo). Một số dẫn chất của cumaron được dùng làm thuốc.

23.2.1.2. Nhóm thiophen

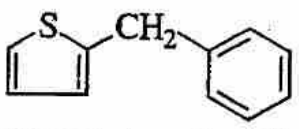
a. Danh pháp:

Cách đánh số vòng thiophen giống như đối với vòng furan. Gốc có nhân thiophen đọc là thienyl.





2-Methyl thiophen

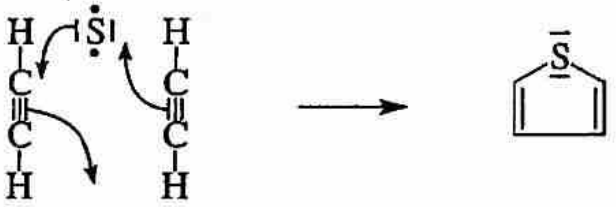


2-Thienyl phenyl methan

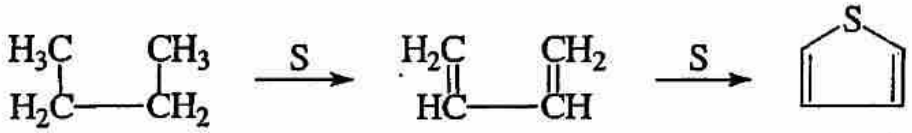
b. Nguồn gốc thiên nhiên và phương pháp điều chế

- Nguồn gốc: Thiophen có trong hắc in than đá. Trong quá trình chưng cất than đá, thiophen ($T°_s$ = 84°C) được tách ra cùng với benzen ($T°_s$ = 80°C). Benzen thường chứa khoảng 0,5% thiophen. Có loại nhựa trải đường cất được dẫn chất của thiophen được dùng chữa bệnh ngoài da dưới dạng sulfonat còn gọi là ichthyol. Có những phân tử sinh học có nhân thiophen như biotin hay vitamin H:

- Tổng hợp: Hiện nay người ta tổng hợp thiophen bằng các phương pháp sau:
  + Ngưng tụ acetylen với lưu huỳnh trên quặng sắt sulfid (pyrit) ở 350°C:



  + Người ta thường sử dụng phản ứng ở pha khí giữa lưu huỳnh và butan ở nhiệt độ trên 500°C (lưu huỳnh là tác nhân loại hydro):



Có thể thay butan bằng butadien hay buten.

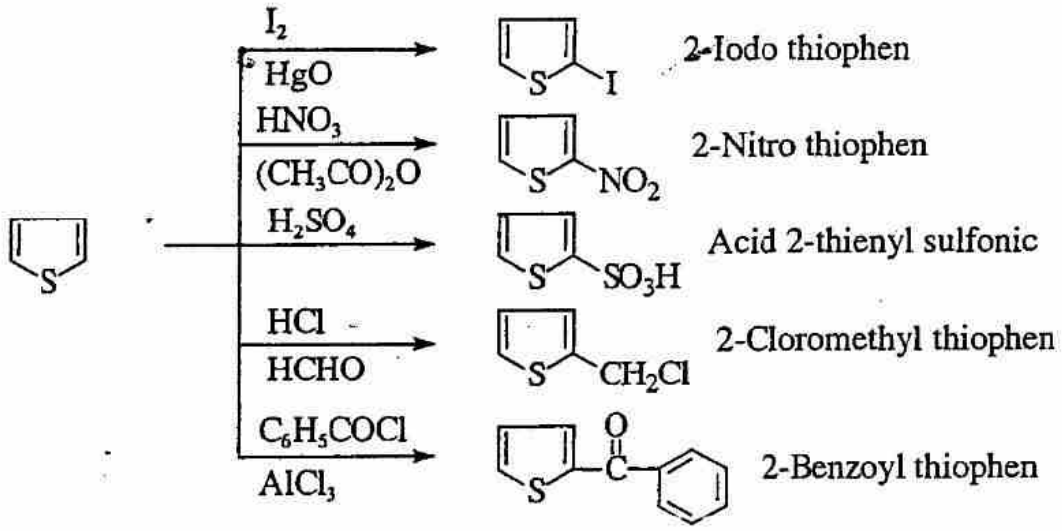
c. Tính chất:

Thiophen là chất lỏng không tan trong nước, có mùi mạnh và khó chịu, độ sôi 84°C.

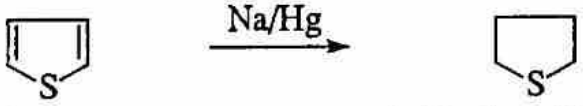
- Phản ứng thế ái điện tử: Dưới tác dụng của acid, thiophen bền vững hơn furan và pyrol. Điều này cho phép sử dụng các tác nhân acid khi thực hiện phản ứng thế ái điện tử ở vòng thiophen. Nhìn chung, phản ứng thế ái điện tử xảy ra dễ dàng hơn so với benzen và vào vị trí α.

Phản ứng halogen hóa: clor và brom tạo ra α-halogen thiophen kèm theo dẫn chất 2,5-dihalogen. Iod phản ứng với hiệu xuất cao với sự có mặt của thủy ngân oxyd.

Các phản ứng thế ái điện tử của thiophen như sau:

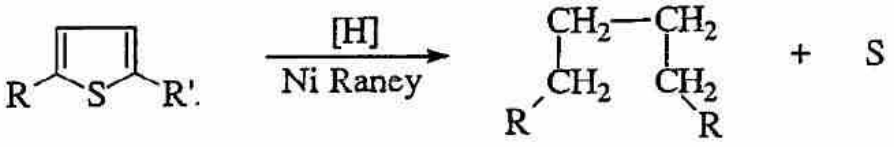


- Phản ứng cộng: Thiophen bị hydrogen hóa với hỗn hống natri trong môi trường ethanol và tạo thành thiophan (còn gọi là thiolan):



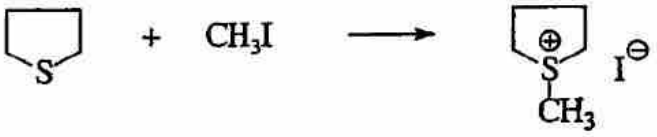
Thiophan (thiolan)

- Sự bền vững của nhân: So với furan và pyrol thì thiophen bền vững hơn trong phản ứng mở vòng. Thiophen bền vững với các tác nhân oxy hóa mạnh như permanganat nhưng với tác nhân khử hóa thì nhân thiophen bị phá vỡ và loại sulfid:



- Tính chất của dị tố: Năng lượng cộng hưởng của thiophen là 29 Kcalo/mol gần với năng lượng cộng hưởng của benzen (36 Kcalo/mol). Điều đó giải thích vì sao dị tố ít hoạt tính, dễ dàng tham gia phản ứng thế ái điện tử và nhân bền vững.

Ví dụ: dẫn chất hydrogen hóa của thiophen dễ tạo thành muối sulfoni còn thiophen không cho phản ứng này:



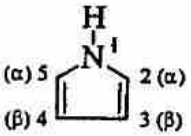
Nguyên tố lưu huỳnh còn là chất độc với các xúc tác kim loại và gây khó khăn cho phản ứng hydrogen hóa thiophen.

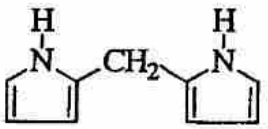
d. Ứng dụng

Các dẫn chất của thiophen thường ít gặp trong thiên nhiên. Thiophen có trong cấu trúc của ichthyol là thuốc chữa bệnh ngoài da. Dẫn chất 2,5-diiodo thiophen có tác dụng sát khuẩn, tẩy mùi được sử dụng thay thế iodoform.

23.2.1.3. Nhóm pyrol

Cách đánh số của nhân pyrol giống như furan và thiophen. Gốc pyrol được gọi là pyrolyl.



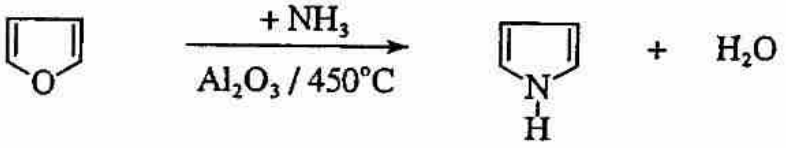


2,2'-Dipyrolyl methan

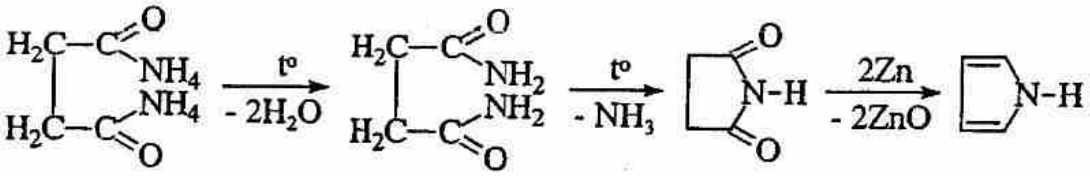
a. Điều chế

Pyrol được tạo thành khi cất than đá hay cất xương đã lọc hết mỡ. Nhân pyrol có trong một số chất màu thiên nhiên như phẩm chàm (Indigo), indirubin, và trong công thức của chlorophyl, hemoglobin. Có thể điều chế pyrol bằng các phương pháp sau:

– Cho furan tác dụng với NH_3 ở nhiệt độ cao và xúc tác:

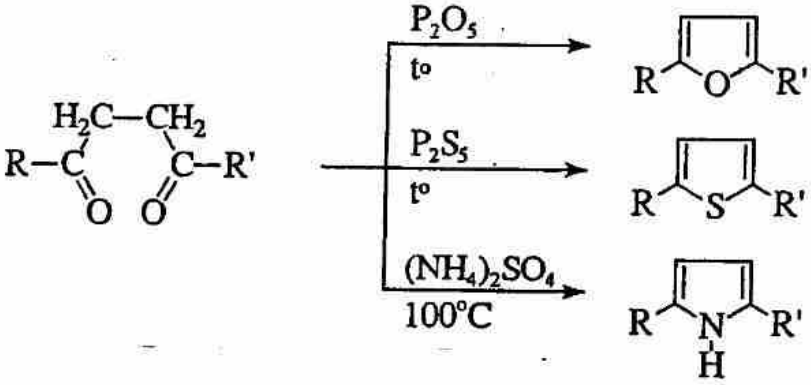


– Từ acid succinic:



– Đóng vòng dẫn chất γ-dicarbonyl:

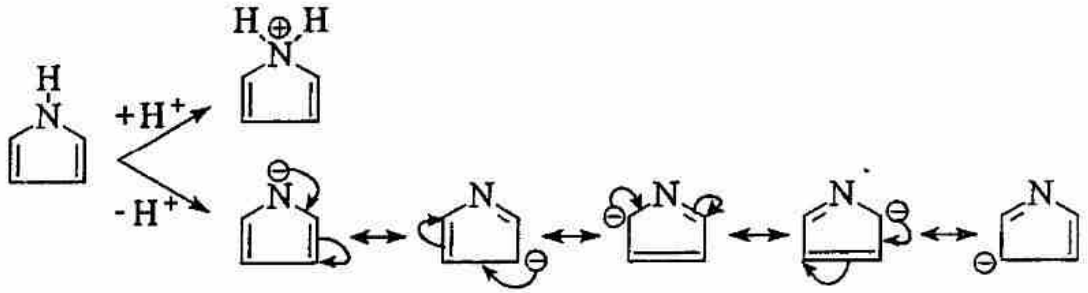
Từ dẫn chất này, người ta có thể đóng vòng thu được các dị vòng furan, thiophen và pyrol theo phản ứng sau:



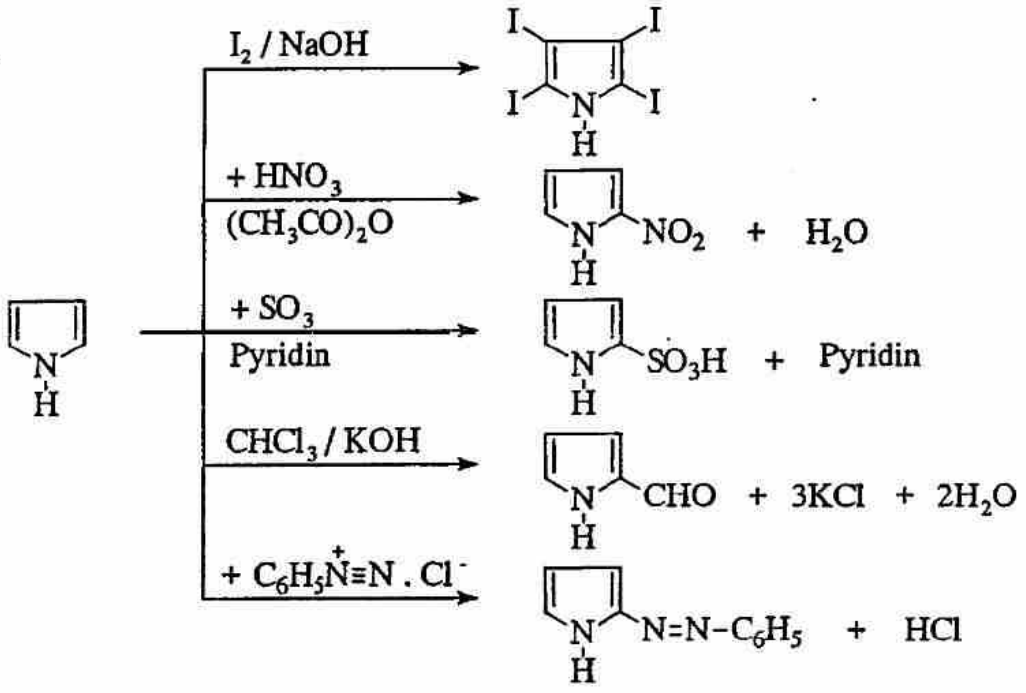
b. Tính chất:

Pyrol là chất lỏng không màu, để lâu bị vàng, nâu rồi hóa nhựa. Độ sôi 130°C. Ít tan trong nước, dễ tan trong alcol và ether. Pyrol tham gia các phản ứng hóa học sau:

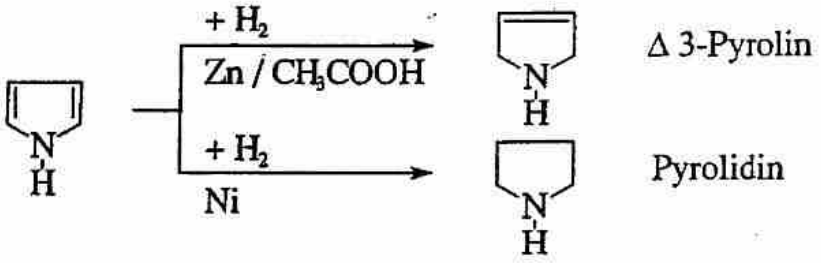
- Phản ứng thế ái điện tử: Trong môi trường acid mạnh, nhân pyrol không bền vững nên phản ứng thế ái điện tử khó xảy ra. Ví dụ phản ứng nitro hóa chỉ xảy ra khi cho pyrol tác dụng với acid nitric ở môi trường anhydrid acetic. Phản ứng thế dễ dàng xảy ra ở môi trường kiềm, khi đó, nhân pyrol được hoạt hóa do hiệu ứng cho điện tử của nitơ tích điện âm. Pyrol dễ phản ứng với các tác nhân ái điện tử tương đương như phenol và anilin. Có thể giải thích hiện tượng đó như sau: Trong môi trường acid, proton gắn vào nguyên tử nitơ cho nên khả năng mesome bị ngưng lại ở vị trí của nguyên tử nitơ. Trong môi trường kiềm, proton bị loại ở nguyên tử nitơ nên ở nguyên tử này sẽ xuất hiện điện tích âm làm khả năng mesome hóa tăng, nghĩa là tăng khả năng phản ứng. Như vậy là ở môi trường kiềm, pyrol như một hệ thống thơm được hoạt hóa và phản ứng xảy ra như đối với ion phenat.



Pyrol tham gia vào các phản ứng thế ái điện tử sau:

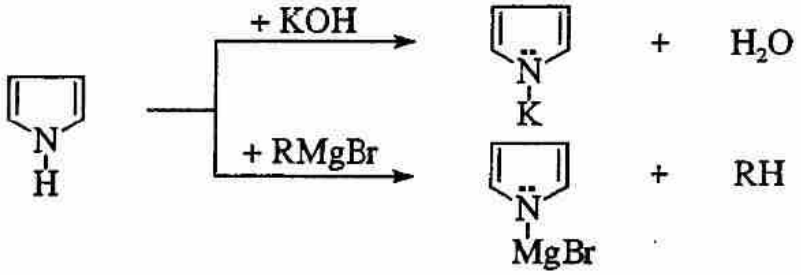


– Phản ứng cộng: pyrol tham gia phản ứng cộng rất khó khăn, tuỳ theo tác nhân phản ứng mà nhân pyrol bị hydro hóa một phần hay hoàn toàn:



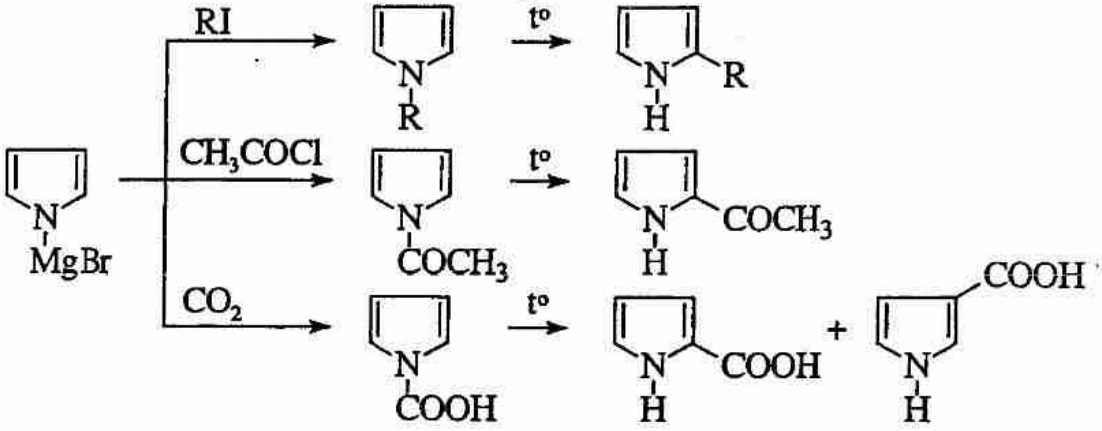
Pyrolin và pyrolidin có tính base của amin bậc hai.

– Tính chất của dị tố: Sự phân bố mật độ điện tử làm cho vòng pyrol bền vững. Cặp điện tử tự do của nitơ tham gia tạo hệ thống thơm nên nitơ bị giảm tính base. Do đó pyrol là một base rất yếu ($K_b \sim 10^{-14}$) và cũng là một acid yếu. Trong môi trường acid mạnh, pyrol trùng hiệp thành nhựa màu đỏ. Trường hợp ở vị trí 1 còn nguyên tử hydro, pyrol tạo muối K và Mg:



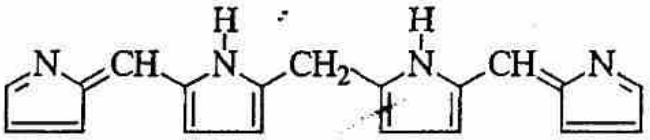
Các muối này khi tác dụng với CO_2 tạo acid tương ứng, cho tác dụng với acyl halogenid thu được ceton.

Ví dụ:

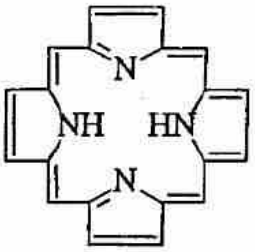


c. Dẫn chất của pyrol

– Bilirubin: là sắc tố mật, được tạo ra bởi 4 nhân pyrol liên kết bằng mạch carbon:



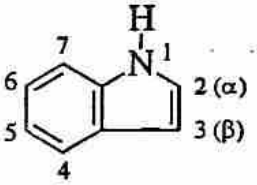
- Porphin: Gồm có 4 vòng pyrol liên kết với nhau. Khi các đỉnh của porphin chứa các nhóm thế khác nhau gọi là porphirin. Porphirin là khung của nhiều hợp chất thiên nhiên dưới dạng phức với các ion kim loại khác nhau.



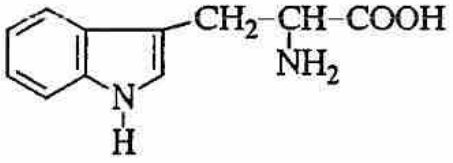
Porphin

Ví dụ: porphirin tạo phức với sắt tạo thành hem là thành phần có màu của hemoglobin (chất đỏ trong máu gồm protein là globin và thành phần có màu là hem). Hemoglobin là thành phần cơ bản tạo nên hồng cầu trong máu và làm nhiện vụ chuyên chở oxy từ phổi đến tế bào.

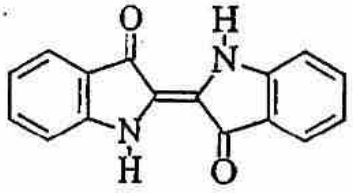
- Indol hay benzo [b] pyrol:



Người ta tìm thấy nhân indol trong tinh dầu hoa nhài và trong phân tử của nhiều alcaloid như reserpin, strichnin và tryptophan (là amino acid khi thủy phân protid), phẩm chàm indigo:



Tryptophan



Phẩm chàm indigo

23.2.2. Dị vòng 5 cạnh có hai dị tố

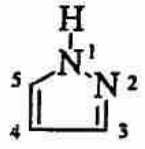
Azol là tên gọi chung các dị vòng thơm 5 cạnh chứa hai hay nhiều dị tố, trong đó có ít nhất một dị tố là nitơ.

23.2.2.1. Nhóm diazol

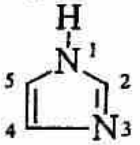
- Tiếp đầu ngữ diaz: chỉ sự có mặt của hai nguyên tử nitơ.
- Tiếp vĩ ngữ ol: chỉ vòng 5 cạnh.

Tuỳ theo vị trí của dị tố mà ta có 1,2 hay 1,3-diazol. Tuy nhiên người ta thường gọi các chất này bằng tên riêng.

Ví dụ:



1,2-Diazol (pyrazol)



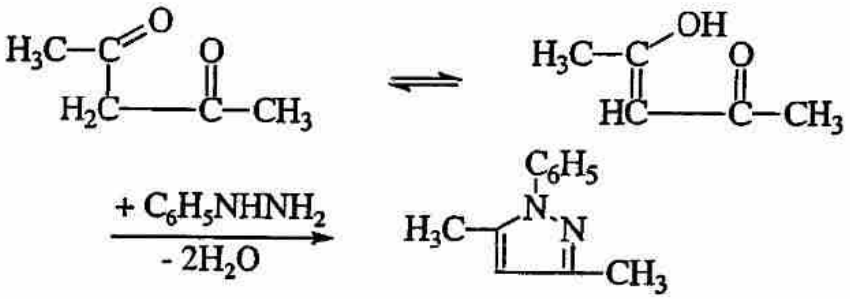
1,3-Diazol (imidazol)

a. Nguồn gốc thiên nhiên và phương pháp điều chế

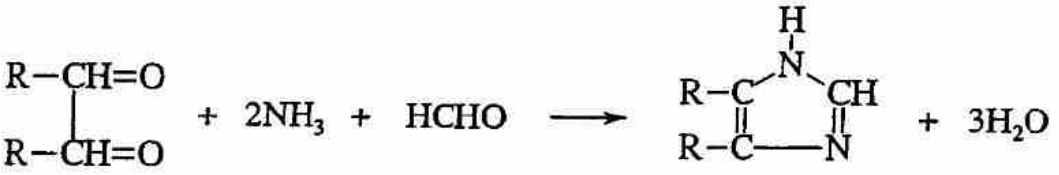
Hợp chất chứa vòng imidazol có nhiều trong động vật và trong một số alcaloid. Một số hợp chất của vòng imidazol có tác dụng sinh học và được dùng làm thuốc chữa bệnh.

Vòng pyrazol không có nhiều trong các hợp chất thiên nhiên. Người ta thường tổng hợp hai dị vòng này bằng phương pháp sau:

- Tổng hợp pyrazol: khi cho β-diceton tác dụng với hydrazin thu được vòng pyrazol tương ứng:



- Tổng hợp imidazol: các imidazol được tạo thành bằng cách ngưng tụ α-diceton với amoniac và có mặt aldehyd formic:



b. Tính chất

Pyrazol ở dạng kết tinh, có nhiệt độ nóng chảy 70°C, imidazol có độ nóng chảy 90°C.

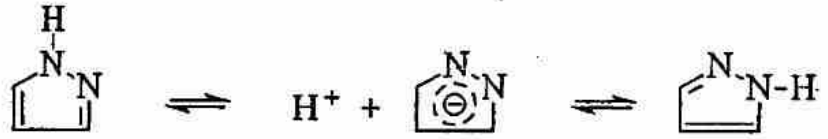
- Hóa tính của nhân thơm: Hai chất này có những hóa tính chung của diazol và tính thơm thể hiện rõ như nhân thơm bền vững với phản ứng oxy hóa và dễ cho phản ứng thế ái điện tử như sulfon hóa, nitro hóa chủ yếu vào vị trí 4.

Các diazol có tính thơm vì dị tố tham gia một cặp điện tử tự do tạo nên một hệ thống thơm có 6 điện tử π. Tuy vậy, tính thơm kém hơn so với benzen.

- Tính chất của dị tố: Diazol có tính acid do nhóm NH giống như pyrol. Nguyên tử nitơ thứ hai của diazol còn cặp điện tử tự do nên nó tác dụng với nguyên tử hydro của nước và giải phóng ra ion OH^- biểu hiện tính base. do đó diazol có tính base giống như pyridin. Có thể so sánh tính base như sau:

Imidazol > Pyrazol > Pyrol

- Tính đồng phân của diazol: khi tách nguyên tử hydro nối với nitơ dưới dạng proton H^+, nhân imidazol và pyrazol mang điện tích âm. Điện tích âm này không định xứ và hiện tượng ion hóa xảy ra: H^+ có thể kết hợp với một trong hai nguyên tử nitơ tạo nên hai dạng hỗ biến ở trạng thái cân bằng:



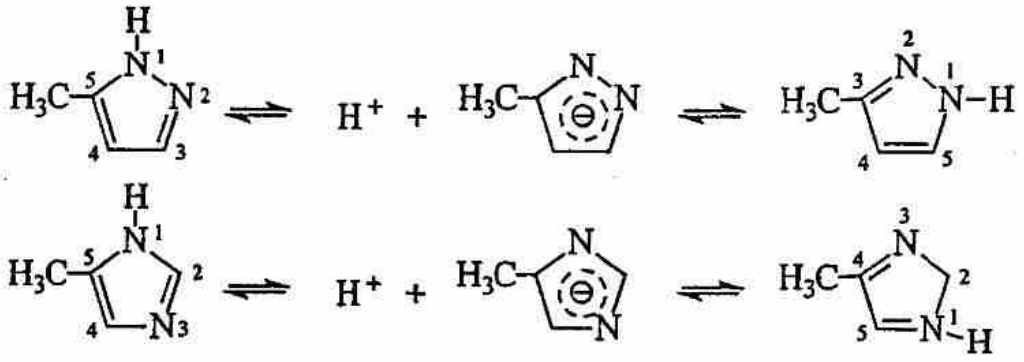
(a) Anion (b)

Hiện tượng hỗ biến này không thể nhận ra nếu nhân thơm không có nhóm thế vì dạng (a) và (b) giống hệt nhau.

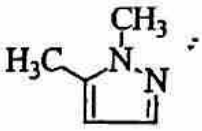
Ví dụ:

+ Trường hợp một nhóm thế gắn vào nguyên tử carbon của nhân: Nếu gắn nhóm methyl vào vị trí 3 hoặc 5 của nhân pyrazol, ta sẽ thu được hai đồng phân, nếu gắn nhóm methyl vào vị trí 4 hoặc 5 của imidazol, ta cũng thu được hai đồng phân theo lý thuyết.

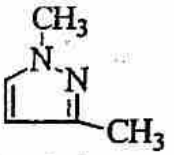
Thực tế do sự chuyển dịch của nguyên tử hydro gắn vào nitơ đã tạo ra các chất hỗ biến không thể phân riêng được:



+ Khi có hai nhóm thế gắn vào carbon và nitơ thì nhóm thế gắn vào nitơ sẽ không di động (như nguyên tử hydro) và thu được hai đồng phân có thể phân riêng:



1,5-Dimethylpyrazol

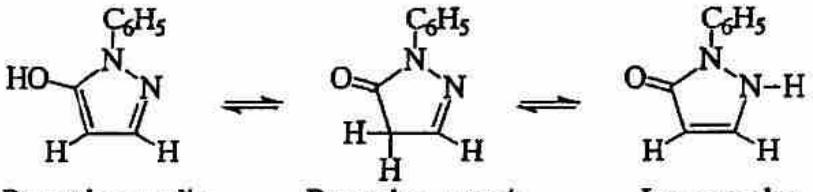


1,3-Dimethylpyrazol

c. Các dẫn chất của diazol

– Dẫn chất của pyrazol: Nhân pyrazol không có nhiều trong các hợp chất thiên nhiên nhưng nhiều dẫn chất của nó được sử dụng trong y dược.

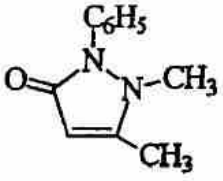
Nếu ở vị trí 5 của pyrazol có mang nhóm –OH thì nó sẽ có dạng hỗ biến sau:



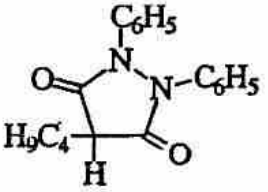
Pyrazolon enolic — Pyrazolon cetonic — Isopyrazolon

Antipyrin (1-phenyl 2,3-dimethyl-5-pyrazolon) được dùng làm thuốc hạ nhiệt và giảm đau. Khi ở vị trí 4 gắn thêm nhóm $-N(CH_3)_2$ là pyramidon và nhóm $-N(CH_3)(CH_2-SO_3Na)$ là analgin cũng được dùng làm thuốc giảm đau.

Phenyl butazon là thuốc chống viêm là một dẫn chất của pyrazolidindion.

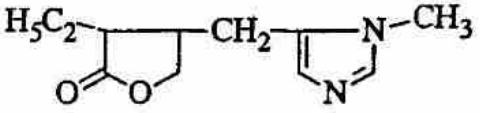


Antipyrin



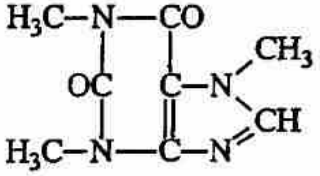
Phenylbutazon

– Dẫn chất của imidazol: Người ta tìm thấy vòng imidazol trong nhiều hợp chất của động vật và thực vật (alcaloid). Alcaloid đáng chú ý là pilocarpin được dùng làm thuốc chữa bệnh thiên đầu thống (glaucome):

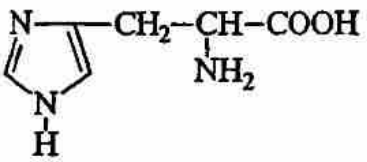


Pilocarpin

Nhiều hợp chất của imidazol được sử dụng trong y dược:



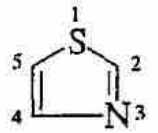
Cafein
(alcaloid chiết từ chè,
dùng làm thuốc trợ tim)



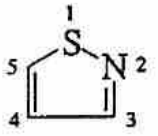
Histidin
(muối clohydrat dùng
chữa loét dạ dày)

23.2.2.2. Nhóm thiazol và isothiazol

Thiazol và isothiazol là dị vòng 5 cạnh có chứa một nguyên tử nitơ và một nguyên tử lưu huỳnh. Tuỳ theo cách sắp xếp 2 dị tố trong phân tử mà ta có:



Thiazol
(1,3-thiazol)

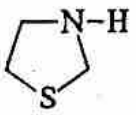


Isothiazol
(1,2-thiazol)

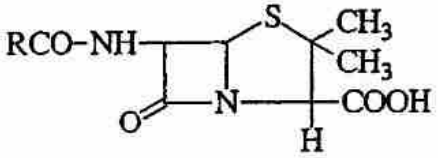
Các thiazol có tính thơm cao hơn các oxazol: nhân bền vững với các tác nhân oxy hóa, phản ứng thế ái điện tử xảy ra khó khăn, tính base yếu. Thiazol thường tạo ra các muối bền vững.

Các dẫn chất của thiazol đóng vai trò quan trọng trong quá trình hoạt động của sự sống nhất là trong động vật. Ví dụ: Vitamin B_1 (thiamin) chứa hai dị vòng thiazol và pirimidin là chất cần thiết đối với con người.

Khi hydrogen hóa hoàn toàn thiazol chuyển thành thiazolidin, nhân này có trong cấu tạo của kháng sinh penicilin:



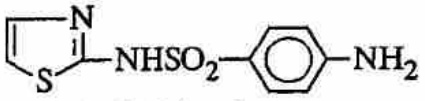
Thiazolidin



Penicilin

Năm 1957, các nhà khoa học đã tổng hợp được phân tử penicilin.

Nhân thiazol còn có trong công thức của sulfathiazol, đó là một loại sulfamid được dùng làm thuốc rất phổ biến.

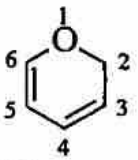


Sulfathiazol

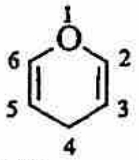
23.3. HỢP CHẤT DỊ VÒNG 6 CẠNH

23.3.1. Nhóm pyran

Pyran là dị vòng 6 cạnh có chứa một dị tố là oxy, có một đỉnh carbon liên kết với hai nguyên tử hydro:



2H-pyran
(α-pyran)



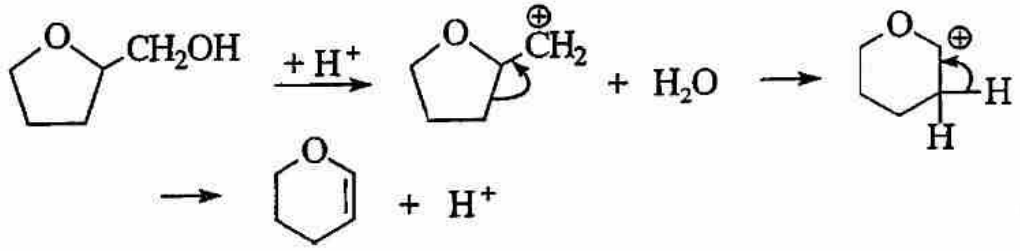
4H-pyran
(γ-pyran)

Hiện nay người ta đã phân riêng được γ-pyran. Dị vòng này không có tính thơm và thể hiện tính chưa no rõ rệt, ít gặp trong thiên nhiên nhưng dẫn chất của chúng có nhiều trong thực vật vì có sự liên hợp với nhóm carbonyl (pyron) hay nhân thơm (benzopyran) nên cấu trúc ổn định. Khi bão hòa các liên kết đôi thu được tetrahydropyran, cấu trúc này có trong một số ose.

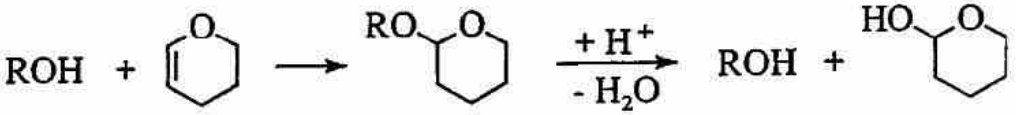
Chúng ta nghiên cứu một số dẫn chất của pyran.

23.3.1.1. Dihydropyran

- Điều chế: Có thể điều chế dihydropyran bằng cách loại nước của alcol tetrahydrofurfurylic với xúc tác Al_2O_3 ở 300°C:



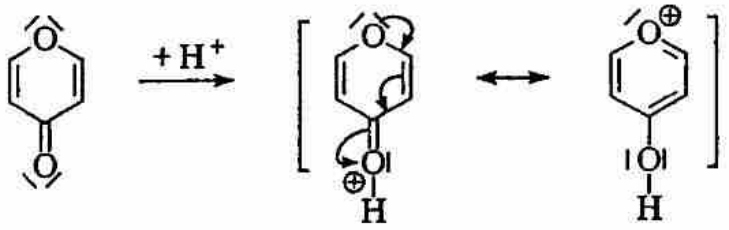
- Hoá tính:
  + Phản ứng cộng: Dễ cho phản ứng cộng hợp nước, alcol, halogen và hydracid. Phản ứng này thường được sử dụng để bảo vệ nhóm chức alcol trong một số phản ứng (vì nhóm chức ether oxyd tạo thành bền vững ở môi trường base nhưng bị phá huỷ ở môi trường acid):



  + Phản ứng khử hóa: Tạo thành tetrahydropyran được dùng làm dung môi:

23.3.1.2. Pyron (hay pyranon)

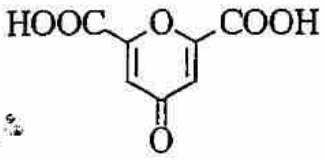
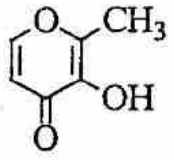
- 4-pyron không có các tính chất của nhóm ceton. Khi cho tác dụng với acid tạo muối oxoni bền vững (gọi là pyrili) do có hiện tượng mesome hóa:



Khung 4-pyron có nhiều trong các hợp chất tự nhiên như:

+ Acid meconic có trong thuốc phiện.

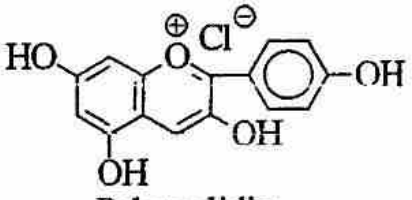
+ Maltol là sản phẩm phân hủy của streptomycin ở môi trường kiềm.

– 2-pyron kém bền vững nên dễ bị thủy phân ở môi trường acid và vòng dễ bị phá vỡ (tính chất của lacton).

23.3.1.3. Benzo [b] pyran (anthocyan)

Anthocyan là một sắc tố tìm thấy trong thực vật dưới dạng các heterosid có cation 2-phenyl benzopirili:

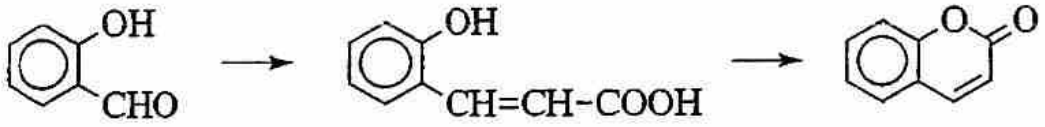

Pelargolidin

Cyanidin

23.3.1.4. Benzopyron (hay benzopyranon)

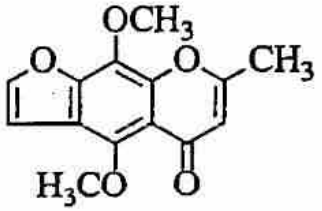
Có hai loại benzopyron:

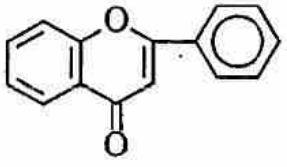
– 2-benzopyron: Còn gọi là cumarin được tạo thành bằng phản ứng Perkin của aldehyd salicylic. Đây là khung của một số loại thuốc chống đông máu:



– 4-benzopyron hay chromon là khung của thuốc dãn mạch Khelin.

– 2-phenyl chromon còn gọi là flavon là khung của nhiều sắc tố trong thực vật:

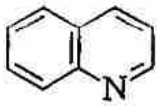

Khelin


Flavon

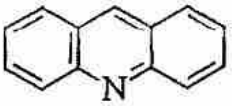
23.3.2. Nhóm pyridin

Pyridin và các dẫn chất có nhiều ứng dụng trong thực tế, đặc biệt trong ngành Dược, khung pyridin, benzo pyridin và benzoquinolin có trong hợp chất thiên nhiên và một số loại thuốc tổng hợp:

Pyridin



Benzo [b] pyridin
(Quinolin)



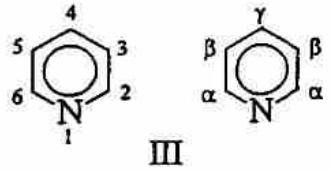
Benzoquinolin
(Acridin)

23.3.2.1. Pyridin

Pyridin có tính chất giống như các hợp chất thơm, nó khó cho phản ứng cộng và dễ dàng tham gia phản ứng thế. Năng lượng cộng hưởng là 27 Kcalo/mol. Góc liên kết của pyridin là 120°, 4 liên kết C–C giống nhau và 2 liên kết C–N giống nhau.

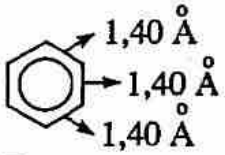
Pyridin được biểu diễn bằng công thức Kekule I và II, công thức III biểu hiện được pyridin có hệ lục tử thơm giống như benzen:

I II

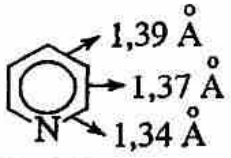


III

Về mặt cấu tạo, khoảng cách giữa các nguyên tử carbon trong nhân pyridin có khác so với khoảng cách đó trong nhân benzen:

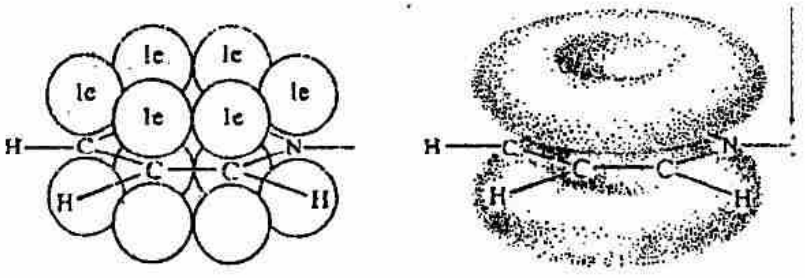


Benzen



Pyridin

Hình dáng đám mây điện tử của nitơ trong pyridin khác với nitơ của pyrol. Trong pyridin, nguyên tử nitơ liên kết với nguyên tử carbon của vòng bằng lai hóa sp^2 và cung cấp một điện tử cho đám mây điện tử π. Orbital sp^2 thứ ba của mỗi nguyên tử carbon liên kết với hydro, orbital sp^2 thứ ba của nitơ chứa đôi điện tử tự do, cặp điện tử này được dùng để liên kết với acid:



Hình 1. Phân tử pyridin

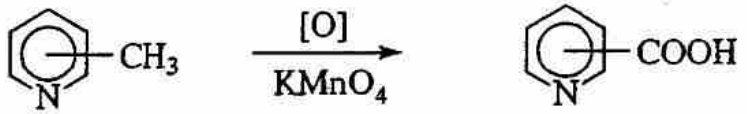
a. Một điện tử trong mỗi orbital p; hai điện tử trong mỗi orbital sp^2 của nitơ.

b. Các orbital p xen phủ tạo ra đám mây π ở phía trên và dưới mặt phẳng vòng. Hai điện tử tự do ở trong orbital sp^2 của nitơ.

Do cấu tạo điện tử như trên, nguyên tử nitơ làm cho pyridin có tính base mạnh hơn pyrol và vòng thơm cho những phản ứng rất khác nhau.

a. Nguồn gốc thiên nhiên và phương pháp điều chế

- Nguồn gốc: khung pyridin có trong nhiều hợp chất tự nhiên (như các alcaloid). Khi đốt nóng than đá hay xương động vật, thu được pyridin và đồng đẳng (picolin hay methylpyridin, lutidin (hay dimethylpyridin), colidin (hay trimethylpyridin). Trong dẫn chất monomethylpyridin, quan trọng nhất là picolin:



Picolin (2,3- hoặc 4-) — Acid pyridin carboxylic (2,3- hoặc 4-)

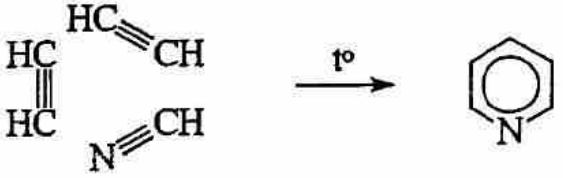
Đồng phân ở vị trí 3 là acid nicotinic hay niacin, amid của nó là một vitamin. Đồng phân ở vị trí 4 (acid isonicotinic) được dùng dưới dạng hydrazid để điều trị bệnh lao:

Acid nicotinic (Niacin, acid 3-pyridin carboxylic) chữa bệnh bạch tạng (amid của nó là vitamin PP)

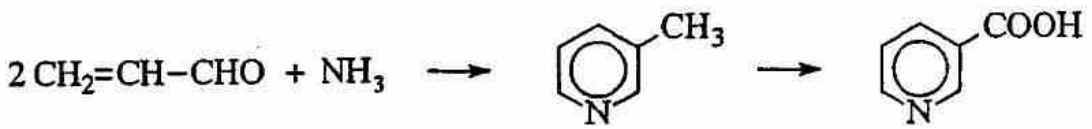
Hydrazid của acid isonicotinic (isoniazid, Rimifon)

Người ta có thể điều chế pyridin từ hắc ín than đá, lấy dầu nhẹ và trung bình cho tác dụng với acid sulfuric tạo thành sulfat tan trong nước, sau đó kiềm hóa dung dịch nước để giải phóng pyridin dưới dạng base.

- Tổng hợp:
  + Tổng hợp pyridin bằng cách cho hỗn hợp acetylen và acid hydrocyanic qua ống đốt nóng:



  + Tổng hợp dẫn chất của pyridin bằng cách đóng vòng acrolein với amoniac:



3-Methylpyridin (β-picolin) — Acid nicotinic

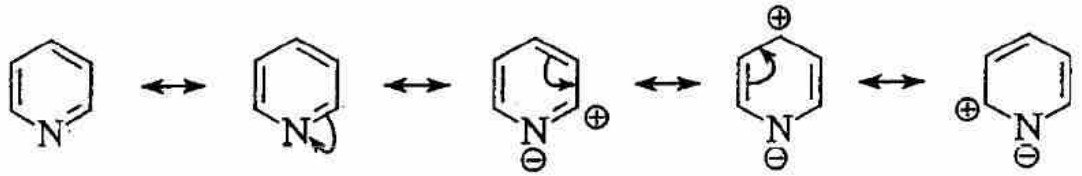
b. Tính chất:

Pyridin là một chất lỏng, có mùi khó chịu, độ sôi là 115°C, hoà tan trong nước và các dung môi hữu cơ. Bản thân pyridin cũng là một dung môi.

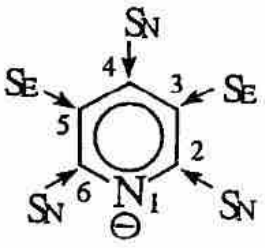
Tính chất hóa học đặc trưng nhất của pyridin là tính base, nó tham gia các phản ứng bình thường của một vòng thơm (đặc biệt là phản ứng thế ái điện tử) và tham gia cả phản ứng thế ái nhân. Có những phản ứng pyridin tham gia như một base hoặc một tác nhân ái nhân. Trong một số phản ứng khác, nitơ tham gia trực tiếp hoặc do đôi điện tử của nó.

Pyridin có hóa tính đặc biệt là do nó có cấu tạo phẳng với 6 điện tử. Dị tố có độ âm điện cao và có thể phân cực hóa hệ thống thơm, hóa tính của dị tố không mất đi mà chỉ bị giảm (pyridin có tính base yếu).

Sự khác nhau về độ âm điện giữa nguyên tử nitơ và carbon gây nên sự phân cực của phân tử và dẫn đến các công thức giới hạn sau:



Pyridin là một nhân thơm không hoạt hoá, phản ứng thế ái điện tử xảy ra khó khăn ở vị trí 3 và 5. Phản ứng thế ái nhân xảy ra ở vị trí 2, 4 và 6. Các điện tử tự do của nguyên tử nitơ không tham gia vào hiện tượng mesome hóa và pyridin có tính base như amin bậc 3.



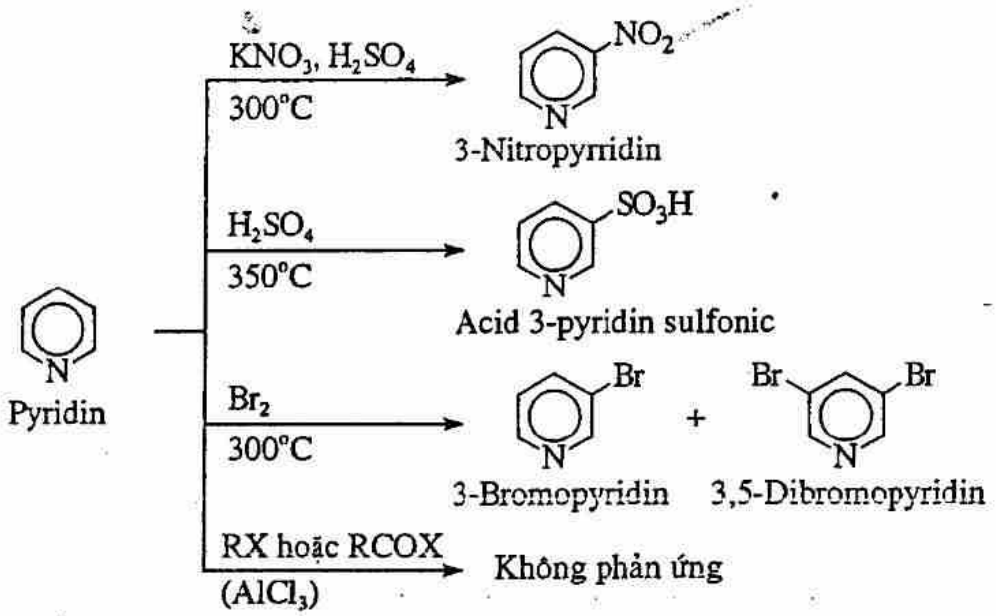
– Hóa tính của nhân: Tính thơm của pyridin thể hiện ở phản ứng thế, phản ứng cộng và sự bền vững của nhân. Tuy vậy, so với nhân benzen, các phản ứng của pyridin có sự khác biệt.

+ Phản ứng thế ái điện tử: Pyridin tham gia phản ứng thế ái điện tử khó hơn các dẫn chất của benzen. Tham gia phản ứng sulfon hoá, nitro hóa và halogen hóa với điều kiện rất khó khăn. Không tham gia các phản ứng kiểu Friedel – Crafts.

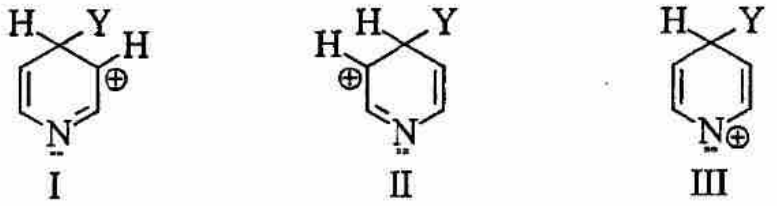
Phản ứng thế ái điện tử ưu tiên vào vị trí 3 và 5. Hiện tượng này được giải thích như sau: nguyên tử nitơ hút điện tử π của nhân làm mật độ điện tử của nhân bị giảm đi nhưng bị giảm ở vị trí 2, 4 và 6 nhiều hơn vị trí 3 và 5 (giống như nitrobenzen):

Mặt khác, phản ứng thế ái điện tử thường xảy ra ở môi trường acid mạnh, ion tích điện dương tấn công vào nhân thơm tạo hợp chất trung gian

tích điện dương. Nhưng ở môi trường này, pyridin ở dạng một ion mang điện tích dương. Do sự có mặt của pyridin mang điện tích dương mà việc tạo thành điện tích dương thứ hai ở hợp chất trung gian sẽ bị ngăn cản. Vì vậy, phản ứng thế ái điện tử sẽ khó khăn:

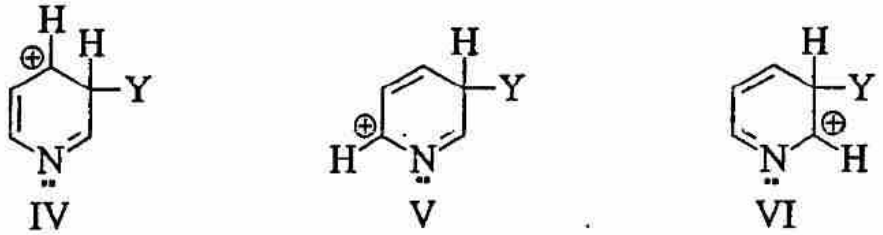


Chúng ta hãy xét đến sự định hướng của pyridin trên cơ sở độ bền vững của carbocation trung gian. Khi tác nhân ái điện tử tấn công vào vị trí 4, thu được carbocation có cấu trúc I, II và III:



Không bền vì nitơ có 6 điện tử

Tác nhân ái điện tử tấn công vào vị trí 3 (hoặc 5) thu được carbocation có cấu trúc IV, V, VI:



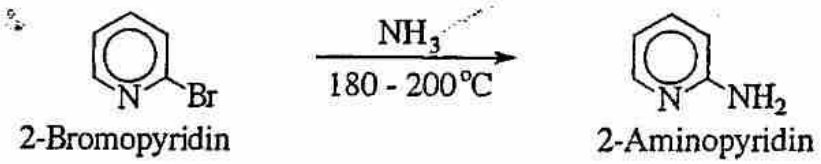
(Tác nhân ái điện tử tấn công vào vị trí 2 giống như vào vị trí 4 và giống như vào vị trí ortho, para trong benzen).

Tất cả cấu trúc trên đều kém bền hơn các cấu trúc tương tự ở benzen vì điện tử trong vòng thơm bị nitơ hút về phía nó. Do đó pyridin tham gia phản ứng thế ái điện tử chậm hơn benzen. Trong tất cả các cấu trúc này, cấu trúc

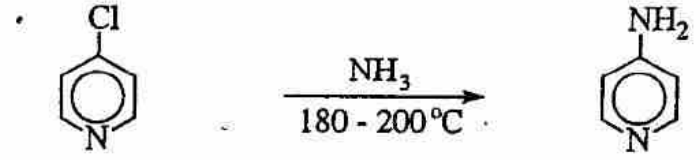
III không bền vững vì nitơ có 6 điện tử. Do đó, tác nhân ái điện tử tấn công vào vị trí 2, 4 hoặc 6 rất khó và phản ứng này ưu tiên vào vị trí 3 và 5.

+ Phản ứng thế ái nhân: Phản ứng thế ái nhân dễ dàng vào vị trí 2, 4 và 6.

Ví dụ:

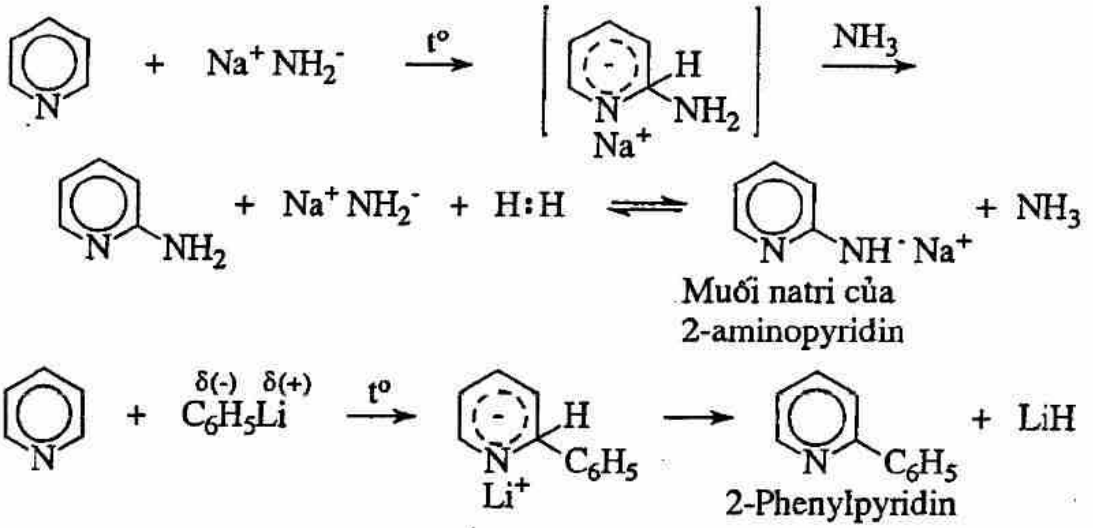


2-Bromopyridin — 2-Aminopyridin



4-Cloropyridin — 4-Aminopyridin

Khả năng thế ái nhân ở pyridin rất mạnh. Thí dụ phản ứng amin hóa bởi natriamidid (phản ứng chichibabin), alkyl hoặc acyl hóa bởi hợp chất cơ kim:

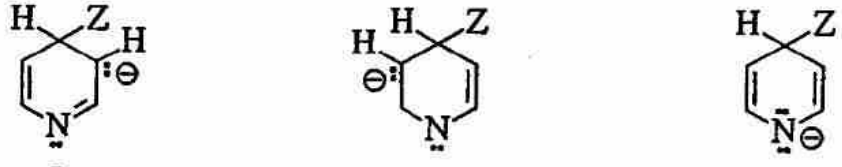


Muối natri của 2-aminopyridin

2-Phenylpyridin

Cơ chế phản ứng thế ái nhân tương tự như cơ chế phản ứng thế ái điện tử. Phản ứng xảy ra qua hai giai đoạn: giai đoạn đầu là tác nhân ái nhân gắn vào vòng và làm cho điện tích của vòng thay đổi, giai đoạn hai quyết định tốc độ của toàn bộ phản ứng.

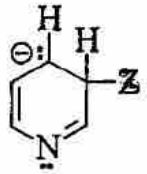
Nếu tác nhân ái nhân tấn công vào vị trí 4, thu được carbanion có cấu trúc I, II và III:



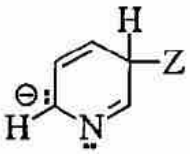
I — II — III

Dạng bền vì nitơ mang điện tích âm

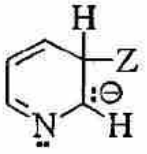
Tác nhân ái nhân tấn công vào vị trí 3, thu được carbanion có cấu trúc IV, V, VI:



IV



V



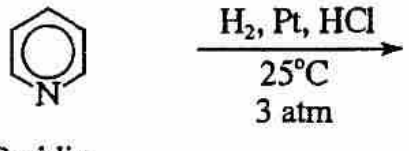
VI

Khi tác nhân ái nhân tấn công vào vị trí 2 tương tự như vào vị trí 4.

Tất cả các cấu trúc trên đều bền hơn so với các cấu trúc tương tự của benzen bởi vì điện tử bị nguyên tử nitơ hút về phía nó. Đó là nguyên nhân giải thích tại sao pyridin có khả năng tham gia phản ứng thế ái nhân mạnh hơn benzen, và ở vị trí 2, 4, 6 dễ hơn vị trí 3, 5.

Nguyên tử nitơ mang điện tích âm làm cho pyridin tham gia phản ứng thế ái điện tử khó và dễ tham gia phản ứng thế ái nhân.

- Phản ứng hydro hóa: Khi hydro hóa pyridin có xúc tác thu được hợp chất vòng no là piperidin $C_5H_{11}N$:



Pyridin
(K_b = 2,3.10^{-9})

Piperidin
(K_b = 2,0.10^{-3})

Piperidin có tính base của amin mạch hở bậc 2 (một triệu lần hơn pyridin). Piperidin thường được dùng như một xúc tác base trong một số phản ứng.

Vòng piperidin được tìm thấy trong một số alcaloid như cocain, strichnin và reserpin.

- Hóa tính của dị tố:

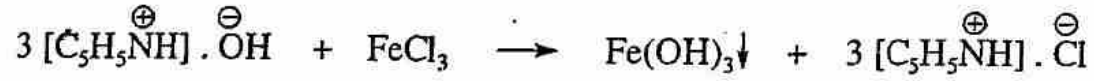
  + Tính base:

  Nguyên tử nitơ tham gia vào hệ thống liên hợp của nhân nhưng không nhường hẳn cặp điện tử tự do, do đó pyridin có tính base rõ rệt (K_b = 2,3.10^{-9}), mạnh hơn pyrol (K_b = 2,5.10^{-14}) nhưng yếu hơn amin mạch hở (K_b ~ 10^{-4}). Dung dịch pyridin trong nước làm chuyển màu giấy quỳ.

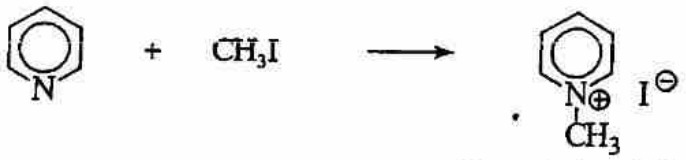
  Pyridin có một đôi điện tử (nằm trong orbital sp^2) có thể tác dụng với acid và không làm thay đổi tính chất thơm của vòng.

  Pyridin tạo muối tan trong nước (như clohydrat) hay không tan (picrat):

Nếu cho dung dịch nước pyridin tác dụng với sắt III clorid sẽ được tủa sắt III hydroxyd:

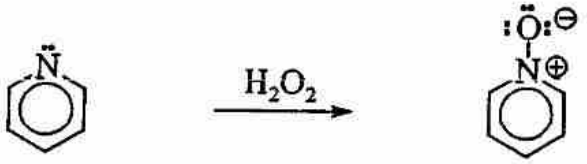


+ Alkyl hóa: Giống như các amin khác, pyridin có tính ái nhân và phản ứng với alkyl halogenid cho muối amoni bậc 4:



N-methylpyridin iodid
(pyridin methiodid)

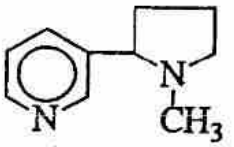
– Tạo N-oxyd: Khi tác dụng với nước oxy già, pyridin tạo N-oxyd bền vững và được sử dụng trong tổng hợp hữu cơ:



c. Hợp chất chứa một vòng pyridin và piperidin

Pyridin được dùng làm dung môi, làm xúc tác cho phản ứng acyl hóa, làm nguyên liệu tổng hợp các dẫn chất có nhân pyridin và piperidin. Nhiều dẫn chất của pyridin được dùng làm thuốc.

– Nicotin: Là alcaloid ở cây thuốc lá.

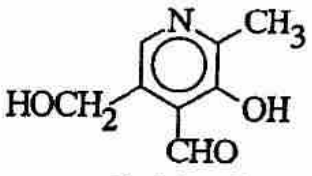


Nicotin

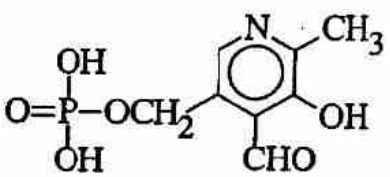
Với lượng rất nhỏ, nicotin có tác dụng kích thích, nhưng nếu dùng lượng lớn hơn, nó gây suy nhược thần kinh, buồn nôn và nôn mửa. Với lượng lớn, nó là một chất độc. Muối của nicotin được dùng làm thuốc trừ sâu.

Khi oxy hóa nicotin với acid nitric đậm đặc thu được acid 3-pyridin carboxylic còn gọi là acid nicotinic. Trong khi nicotin rất độc và không có lợi cho con người thì amid của acid nicotinic là một vitamin, nó là thành phần của coenzym quan trọng, đó là nicotinamid adenin dinucleotid (NAD).

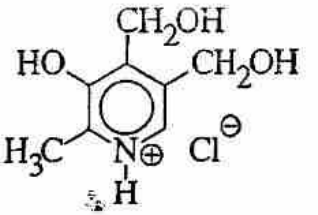
– Pyridoxal: Là dẫn chất của 3-hydroxy pyridin, có cấu trúc gần giống vitanim B_6. Phosphatpyridoxal là coenzym đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa amino acid bằng cách tạo thành hóa chức imin giữa nhóm aldehyd của pyridoxal và nhóm amin của amino acid:



Pyridoxal



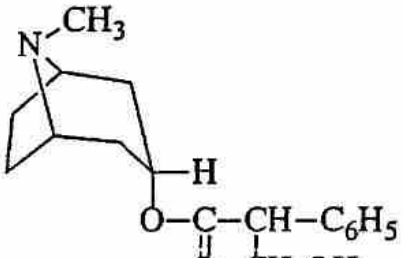
Phosphatpyridoxal



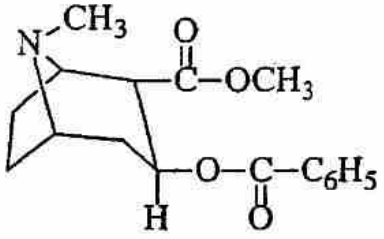
Vitamin B_6
(3-methyl 3-hydroxy
4,5-dihydromethyl pyridin)

– Alcaloid chứa vòng piperidin:

Một số alcaloid chứa vòng piperidin như atropin (có trong cây *Atropa belladona*) và cocain (cây *Erythrocylon coca*):



Atropin



Cocain

Với một lượng nhỏ, cocain làm giảm mệt mỏi, tăng hoạt động thần kinh và có cảm giác sảng khoái. Nếu sử dụng cocain kéo dài sẽ dẫn đến nghiện, tiếp đó là suy nhược cơ thể và làm mất cảm giác cục bộ.

Năm 1905, người ta đã tổng hợp được novocain để thay thế tác dụng của cocain và nó không gây nghiện. Hợp chất này có một số nhóm chức giống với cocain, đó là nhóm ester benzoat và amin bậc 3.

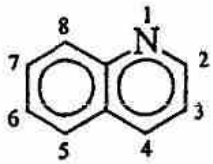
Atropin là một chất rất độc, dung dịch loãng (0,5 - 10%) làm dãn đồng tử mắt.

23.3.2.2. Benzopyridin

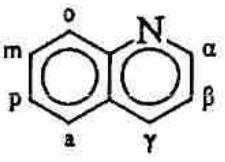
Benzopyridin gồm một vòng pyridin ngưng tụ với một vòng benzen, nếu ngưng tụ ở vị trí 2, 3 là quinolin, còn ngưng tụ ở vị trí 3, 4 là isoquinolin.

Dibenzopyridin gồm một vòng pyridin ngưng tụ với hai vòng benzen ở hai bên (vị trí 2, 3 và 5, 6 điển hình là acridin):

*** *Quinolin:***



hay



(o : ortho
m : meta
p : para
a : ana)

$K_b = 3.10^{-10}$

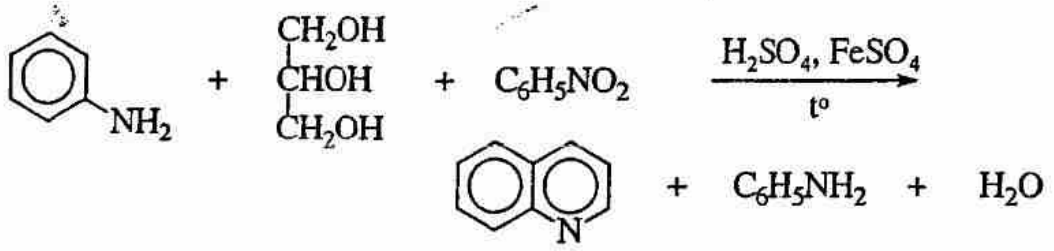
a. Nguồn gốc thiên nhiên và phương pháp điều chế

Quinolin có trong hắc in than đá. Hiện nay người ta điều chế quinolin và các đồng đẳng bằng phương pháp tổng hợp:

– Ngưng tụ cấu trúc 3 carbon vào anilin: (tổng hợp Skraup).

– Ngưng tụ cấu trúc 2 carbon vào ortho aminoceton: (tổng hợp Friedlander và Pfitzinger).

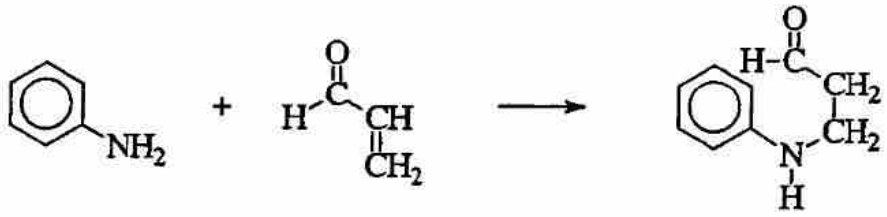
+ Tổng hợp Skraup: Dùng hỗn hợp anilin, glycerin, nitrobenzen (tác nhân oxy hóa) trong môi trường acid sulfuric đậm đặc, xúc tác là sắt II sulfat:



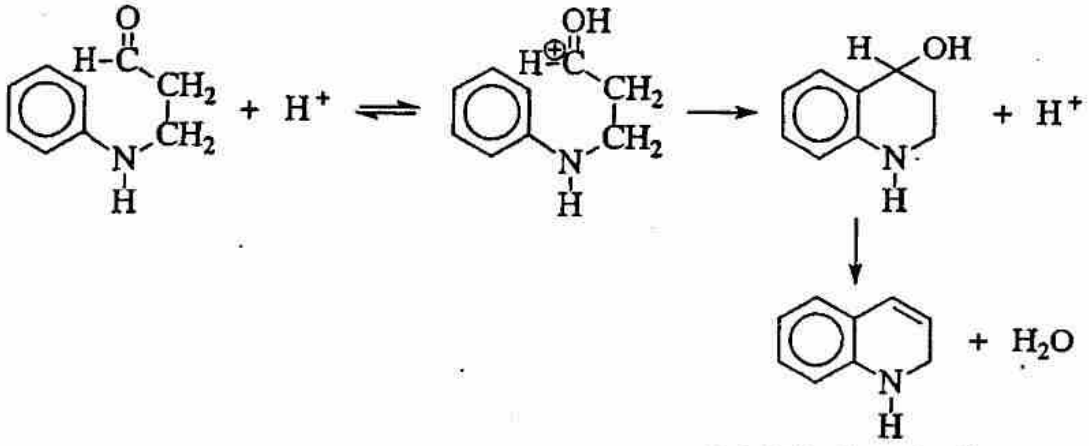
Phản ứng xảy ra qua 4 giai đoạn:

(1). Dehydrat hóa glycerin bằng H_2SO_4 đun nóng thu được aldehyd acrolein:

(2). Phản ứng cộng ái nhân của anilin với acrolein thu được β-(phenylamino) propionaldehyd:

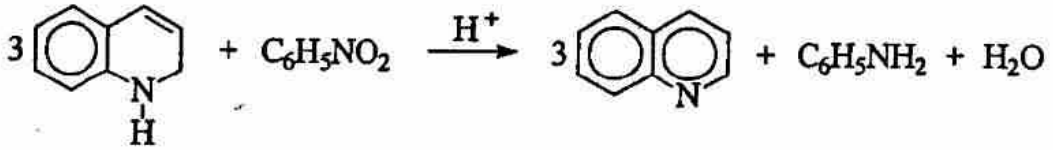


(3). Tác nhân ái điện tử tấn công vào vòng thơm do nhóm carbonyl của aldehyd được proton hóa (đây là giai đoạn đóng vòng):



1,2-Dihydroquinolin

(4). Oxy hóa bởi nitrobenzen thu được vòng thơm:



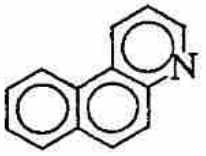
1,2-Dihydroquinolin Quinolin

Sắt (II) sulfat có tác dụng làm cho phản ứng xảy ra từ từ theo chiều thuận.

Chúng ta thấy rằng giai đoạn đầu tiên là phản ứng tách loại đơn giản. Sau đó là các loại phản ứng: dehydrat hóa với xúc tác là acid, cộng ái nhân vào hợp chất α, β-carbonyl, phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm và phản ứng oxy hóa.

Dựa trên cơ sở của phản ứng này, người ta đã tổng hợp được các dẫn chất của quinolin:

- Anilin + Crotonaldehyd → 2-methylquinolin (quinaldin)
- 3-nitro 4-amino anisol + glycerin → 6-methoxy 8-nitro quinolin
- 2-amino naphthalen + glycerin →

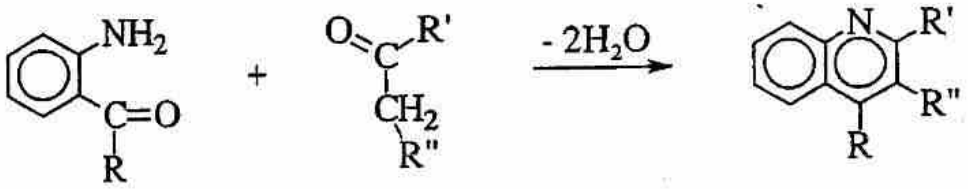


5,6-Benzoquinolin
(1-azaphenantren)

Có thể thay thế nitro benzen bằng các tác nhân oxy hóa khác như acid asenic (H_3AsO_4). Vanadipentoxyd đôi khi được thêm vào như một xúc tác. Acid sulfuric có thể được thay bằng acid phosphoric hoặc các acid khác.

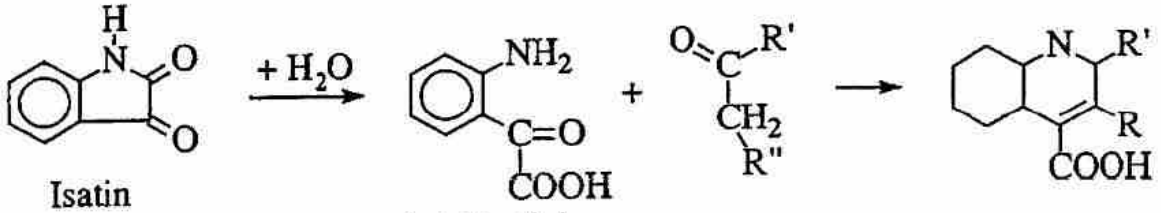
+ Tổng hợp Friedlander:

Người ta ngưng tụ anilin có nhóm carbonyl (aldehyd hoặc ceton) ở vị trí ortho với một aldehyd hoặc ceton khác:



+ Tổng hợp Pfitzinger:

Ngưng tụ ceton với acid isatinic (tạo thành bằng cách thủy phân isatin) có nhóm carbonyl ở vị trí ortho đối với nhóm $-NH_2$:

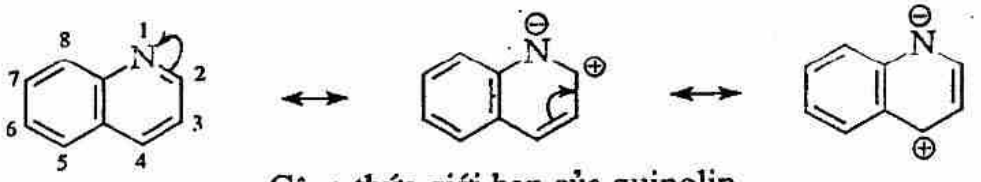


Isatin

Acid isatinic

b. Tính chất:

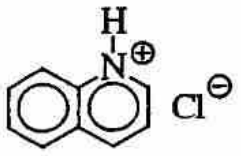
Quinolin là chất lỏng không màu, độ sôi 238°C, để lâu chuyển sang màu vàng nâu. Không tan trong nước, tan trong các dung môi hữu cơ. Về mặt cấu tạo, quinolin tương tự như pyridin, benzen và naphthalen. Do sự ghép hai vòng benzen và pyridin nên sự phân bố mật độ điện tử không đều làm ảnh hưởng đến khả năng, chiều hướng phản ứng:



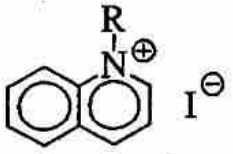
Công thức giới hạn của quinolin

Cặp điện tử tự do của nitơ gây ra tính base, dễ dàng tạo muối amoni bậc 4 và oxy hóa thành N-oxyd tương ứng. Phản ứng thế ái điện tử khó khăn xảy ra ở dị vòng (vị trí 3) hoặc ở nhân benzen (vị trí 5, 8). Phản ứng thế ái nhân xảy ra ở vị trí 2 hay 4.

– Hóa tính của dị tố: Tính base của quinolin yếu hơn pyridin. Nó có thể tạo muối amoni bậc 4 với alkyl halogenid:



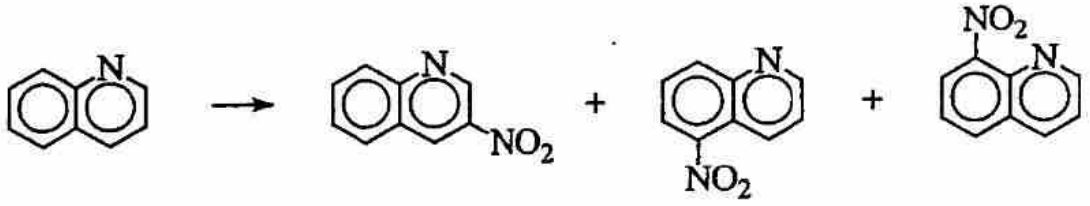
Quinolini clorid



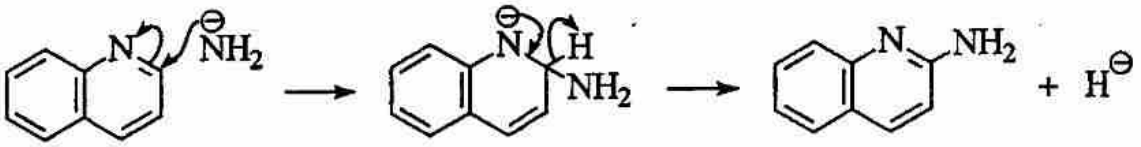
Alkylquinolini iodid

– Phản ứng thế:

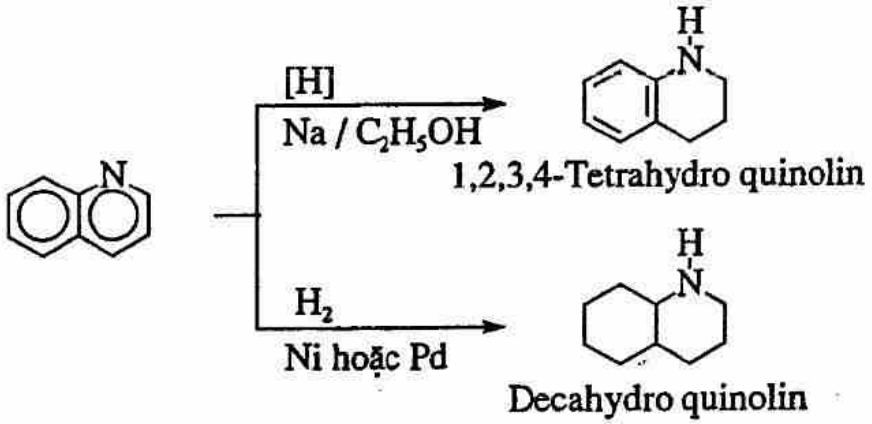
+ Thế ái điện tử: Phản ứng này xảy ra rất khó khăn. Ví dụ: nếu nitro hóa sẽ thu được một hỗn hợp các hợp chất:



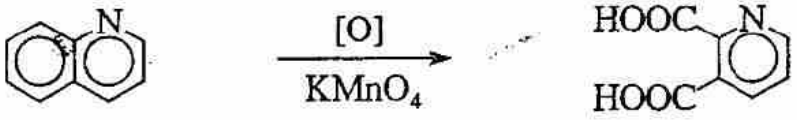
+ Thế ái nhân: Với tác dụng của natri amidid thu được 2-aminoquinolin:



– Phản ứng cộng:



– Sự bền vững của nhân: Nhân pyridin trong phân tử quinolin bền vững hơn nhân benzen. Với tác nhân oxy hóa như kalipermanganat hay nước oxy già, nhân benzen bị phá vỡ tạo ra acid quinolic:



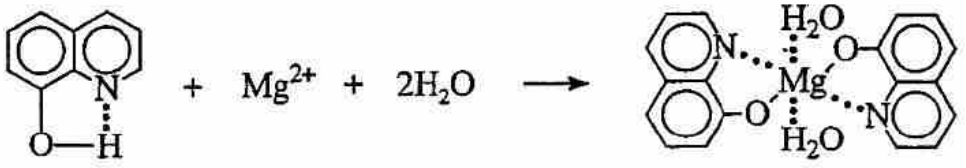
Acid quinolic dễ khử nhóm carboxyl tạo thành acid nicotinic:

Acid nicotinic

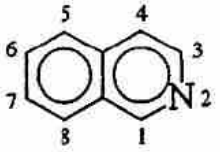
c. Ứng dụng của nhân quinolin

Quinolin là khung của nhiều alcaloid và thuốc tổng hợp như quinin (alcaloid của cây quinquina dùng chữa sốt rét), plasmocid (thuốc sốt rét tổng hợp), atophan (thuốc chữa thấp khớp và giúp bài tiết acid uric trong bệnh Gut).

8-hydroquinolin là thuốc sát trùng, nó còn được dùng trong hóa học phân tích để tạo muối phức nội không tan với Mg, Ca... hoặc tạo phức chất có màu với Fe:

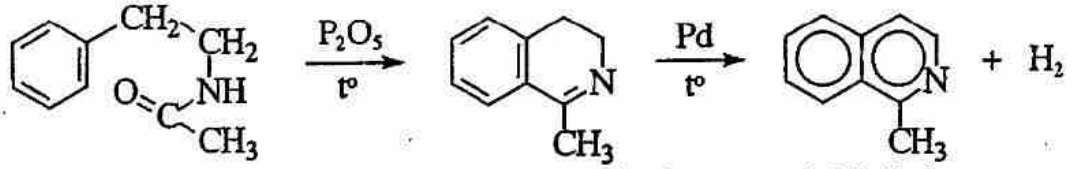


**** Isoquinolin:***



Isoquinolin
(K_b = 1,1.10^{-9})

Isoquinolin có những tính chất giống pyridin và naphthalen. Isoquinolin có trong hắc ín than đá. Phương pháp quan trọng để điều chế dẫn chất của isoquinolin là tổng hợp Bischler – Napieralsky: Người ta chuyển β-phenylethylamin thành dẫn chất formyl hóa, dùng P_2O_5 làm chất hút nước để đóng thành vòng dihydro isoquinolin, dùng paladi để loại hydro và tạo thành isoquinolin:

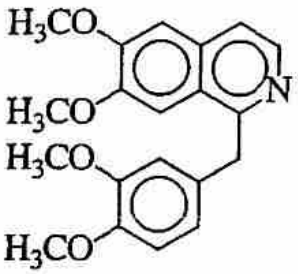


N-(2-Phenylethyl) acetamid

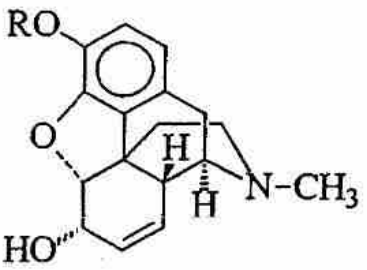
1-Methyl 3,4-dihydro isoquinolin

1-Methyl isoquinolin

Nhân isoquinolin tìm thấy trong thành phần alcaloid của cây thuốc phiện (*Papaver somniferum*) là papaverin, morphin và codein:

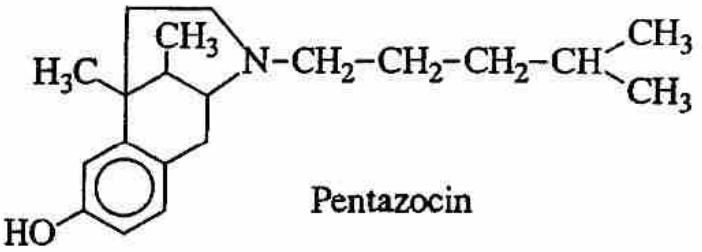


Papaverin



Morphin (R = H)
Codein (R = CH_3)

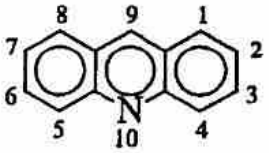
Thuốc phiện được sử dụng rất lâu trong lịch sử loài người nhưng tới năm 1802 mới tìm thấy morphin. Cho đến nay, morphin được dùng làm thuốc giảm đau rất hiệu nghiệm nhưng nếu dùng lâu thì nó gây nghiện và làm suy nhược hệ hô hấp. Mặc dù được sử dụng như một thuốc nhưng trong thời gian dài người ta chưa biết công thức của morphin. Năm 1952, giáo sư Marshall Gates ở trường đại học tổng hợp Rochester đã tổng hợp được morphin. Do nhược điểm của morphin, các nhà khoa học đã tìm ra chất pentazocin có cấu trúc gần giống morphin để thay thế cho morphin. Tuy nhiên, cũng giống như morphin, nó làm suy nhược hệ hô hấp.



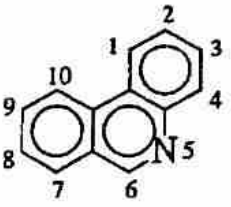
Pentazocin

**** Benzoquinolin:***

Trong các thuốc hóa dược thường gặp hai hệ thống nhân dị vòng loại này:



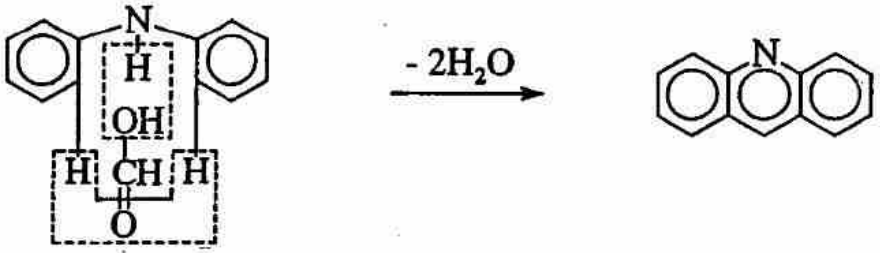
Acridin hay
α, β, α', β'-Dibenzo pyridin



Phenantridin

Chúng ta xét nhân acridin:

Acridin có rất ít trong hắc ín than đá, có thể tổng hợp bằng cách đun nóng diphenylamin và acid formic với sự có mặt của một chất hút nước:



a. Lý tính:

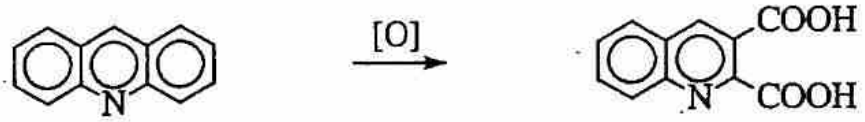
Là tinh thể không màu, độ chảy 110°C, tan trong nhiều dung môi hữu cơ, ít tan trong ether oxyd và ether dầu hỏa. Dung dịch có màu huỳnh quang xanh.

Acridin có tác dụng kích thích lên da (acris: khó chịu).

b. Hóa tính:

Acridin là một chất bền vững, cho phản ứng thế của nhân thơm một cách khó khăn.

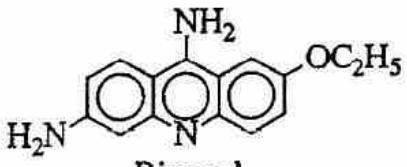
- Oxy hóa với kalipermanganạt tạo thành acid acridinic hay acid 2,3-quinolin dicarboxylic:



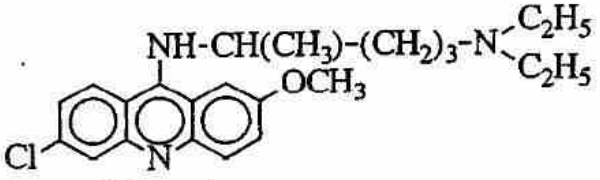
- Khử hóa với hỗn hống natri tạo thành acridan hay 9,10-dihydroacridin:

c. Ứng dụng:

Acridin là khung của nhiều thuốc chữa sốt rét (như quinacrin) và thuốc sát trùng (như rivanol):



Rivanol



Quinacrin

23.3.3. Dị vòng 6 cạnh có hai dị tố

Thường gặp trong một số loại thuốc hai loại dị vòng:

- Dị vòng có hai dị tố là nitơ: diazin.
- Dị vòng có một dị tố nitơ và một dị tố lưu huỳnh: thiazin.

23.3.3.1. Nhóm diazin

Có 3 đồng phân của diazin:

1,2-Diazin
(Pyridazin)

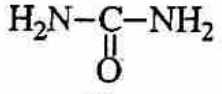
1,3-Diazin
(Pyrimidin)

1,4-Diazin
(Pyrazin)

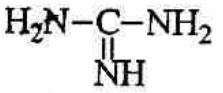
Quan trọng hơn cả là pyrimidin và pyrazin.

** Pyrimidin*

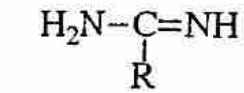
a. Điều chế: Người ta thường ngưng tụ các dẫn chất β-dicarbonyl hay ester β-ceton hoặc ester malonic với các hợp chất có cấu trúc N–C–N như ure, guanidin và amidin:



Ure

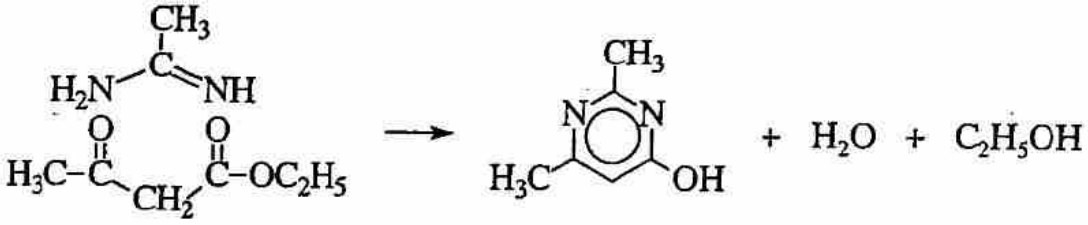


Guanidin



Amidin

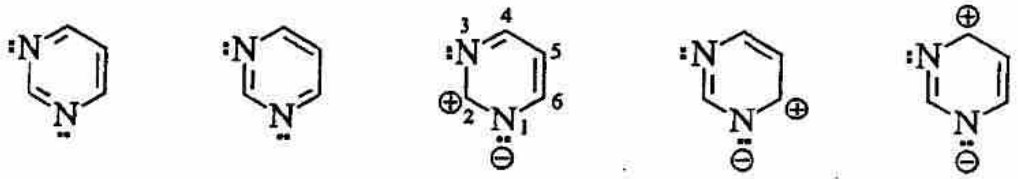
Ví dụ:



b. Lý tính: Pyrimidin là chất rắn bền vững, không màu, độ chảy 22,5°C và độ sôi 124°C, dễ tan trong nước.

c. Hóa tính:

- Các nguyên tử nitơ có độ âm điện cao nên làm giảm mật độ điện tử ở các nhóm CH trong nhân, nhất là ở vị trí 2, 4, 6:



Do sự phân bố điện tử không đồng đều nên phản ứng thế ái điện tử gặp khó khăn và chỉ xảy ra ở vị trí 5 không bị nghèo điện tử như ở các vị trí khác.

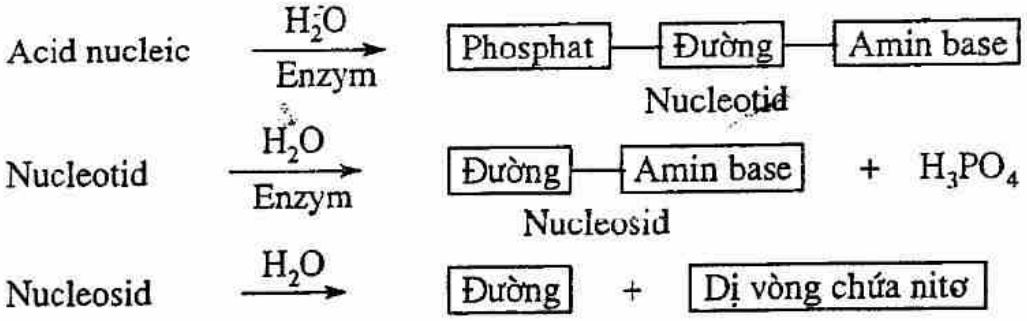
- Phản ứng thế ái nhân có thể xảy ra như pyridin, với natri amidid có thể tạo thành 4-aminopyrimidin.
- Nhân thơm bền vững với tác dụng của các chất oxy hóa như kalipermanganat.
- Pyrimidin là một base yếu, ở dạng dung dịch, nó cho phản ứng trung hòa và chỉ tạo muối với acid mạnh.

d. Tầm quan trọng của nhân pyrimidin:

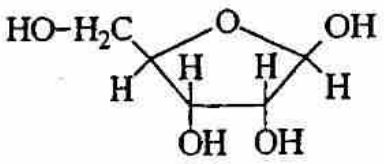
Pyrimidin có trong thành phần phân tử acid nucleic. Acid nucleic gồm có acid deoxyribonucleic (ADN) và acid ribonucleic (ARN) - ADN là chất hóa học mang thông tin di truyền của tế bào. Mật mã trong ADN của tế bào là toàn bộ thông tin xác định bản chất của tế bào, điều khiển sự phát triển và phân chia của tế bào.

Enzym thủy phân một acid nucleic thành những khối monome gọi là nucleotid. Nucleotid bị enzym thủy phân cho nucleosid và acid phosphoric

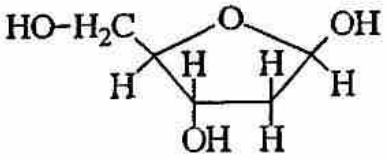
(H_3PO_4). Sau đó mỗi nucleosid lại bị thuỷ phân cho đường pentose và một dị vòng base (pyrimidin hoặc purin):



Đường chứa trong ARN là ribose và đường chứa trong ADN là 2'-deoxyribose (2'-deoxy có nghĩa là ở vị trí 2' đã mất oxy):

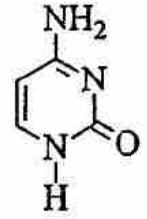


Ribose

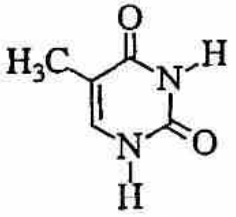


2'-Deoxy ribose

Người ta tìm thấy 4 dị vòng amin base trong deoxyribonucleotid, trong đó hai dị vòng có nhân purin (adenin và guanin) và hai dị vòng có nhân pyrimidin (cytosin và thymin):



Cytosin

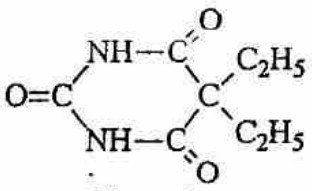


Thymin

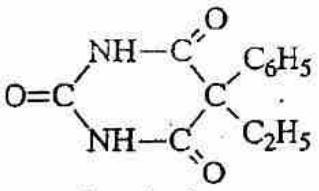
ADN và ARN có tính chất hóa học tương tự nhau, chúng khác nhau về độ lớn và vai trò của chúng trong tế bào. Phân tử ADN là phân tử khổng lồ, có khối lượng phân tử từ 10^6 đến 4.10^9 và tìm thấy phần lớn ở trong nhân tế bào. Phân tử ARN ngược với ADN, khối lượng phân tử nhỏ hơn (khoảng 35.000) và tìm thấy ở ngoài nhân tế bào.

Thuốc ngủ loại acid barbituric là dẫn chất của 2, 4, 6-trihydroxy-pyrimidin:

Acid barbituric không gây ngủ nhưng khi thay thế nguyên tử hydro ở nhóm CH_2 bằng các gốc methyl, ethyl, isopropyl, phenyl...) được các dẫn chất có tác dụng gây ngủ:



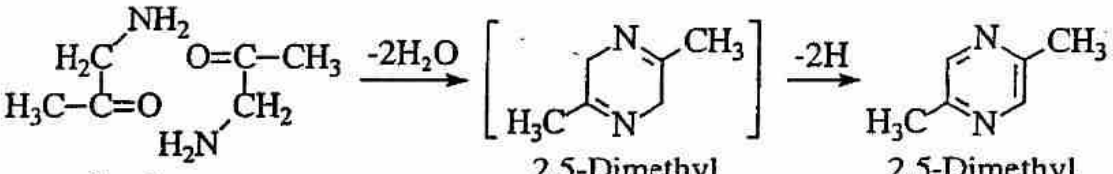
Veronal



Luminal

** Pyrazin*

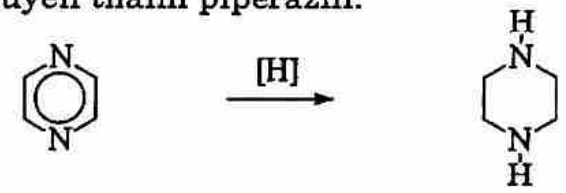
– Để điều chế pyrazin, người ta thường ngưng tụ các α-amino aldehyd hay α-amino ceton trong dung dịch base với sự có mặt của tác nhân oxy hóa như thủy ngân (II) clorid, đồng sulfat hay oxy không khí:



α-Aminoceton — 2,5-Dimethyl dihydropyrazin — 2,5-Dimethyl pyrazin

– Tính chất: pyrazin ở dạng tinh thể dễ dàng thăng hoa, độ chảy 57°C và độ sôi 116°C.

Pyrazin có tính base yếu, nhân bền vững với các tác nhân oxy hóa. Khi khử hóa, pyrazin chuyển thành piperazin:



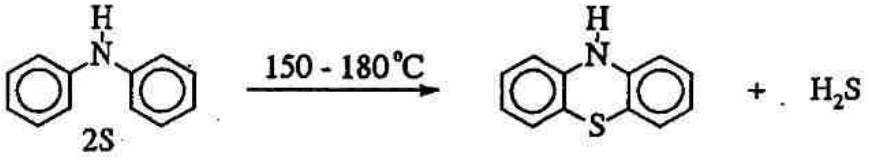
Piperazin có tính base mạnh hơn pirazin nên có thể tác dụng với acid uric tạo thành urat hòa tan (ứng dụng chữa bệnh Gut). Một số muối của piperazin được dùng làm thuốc trị giun (piperazin adipat).

23.3.3.2. Nhóm Thiazin

Dẫn chất quan trọng của p-thiazin là phenothiazin hay dibenzo p-thiazin:

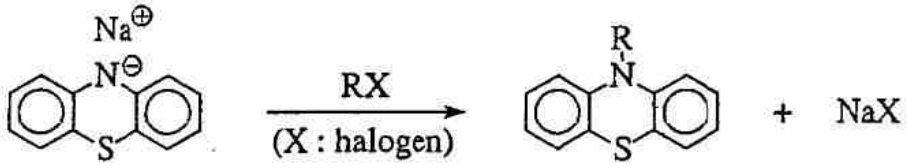
p-Thiazin — Phenothiazin

– Điều chế: Người ta đun nóng diphenylamin với lưu huỳnh với sự có mặt của $AlCl_3$ hay iod:

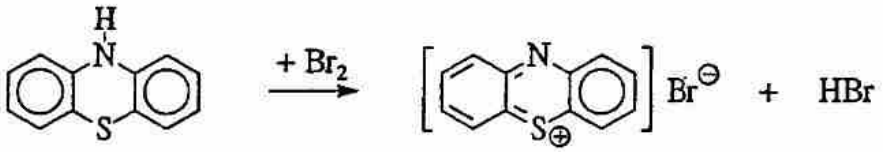


- Tính chất: Là tinh thể không màu hoặc vàng nhạt có độ chảy 180°C.

Tính base của phenothiazin rất yếu và không thể tạo muối bền vững. Nguyên tử hydro của nitơ linh động nên khi tác dụng với natri amidid tạo thành dẫn chất natri của phenothiazin, từ đó có thể tạo ra các dẫn chất alkyl hoá hay aryl hóa:

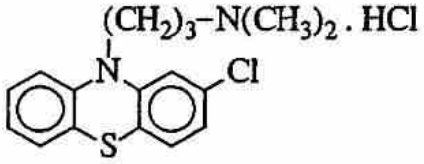


Tác dụng với halogen, phenothiazin có thể tạo muối:



- Ứng dụng: Hệ thống phenothiazin có trong dãy hợp chất có nhân amino alkyl hoá ở vị trí số 10. Các chất này có tác dụng giảm áp trên hệ thần kinh trung ương nên được sử dụng làm thuốc an thần, kháng histamin, chống nôn...

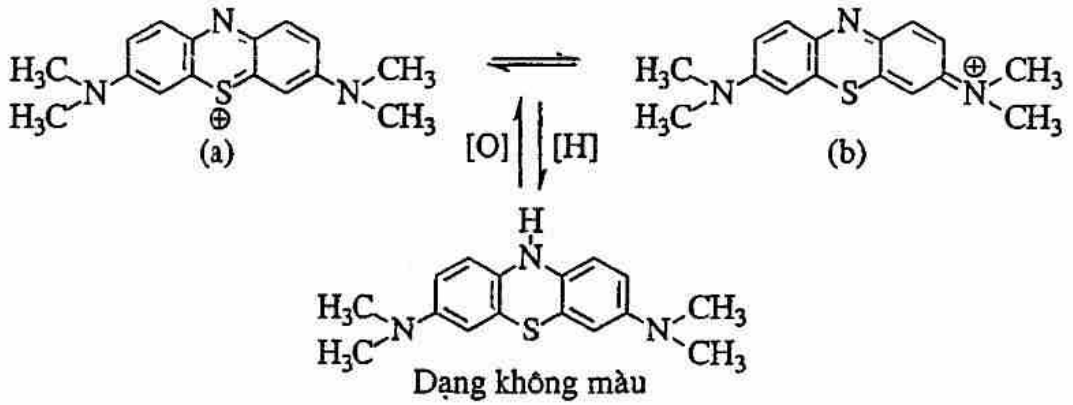
Ví dụ:



Aminazin
(clohydrat 2-clo 10-dimethyl aminopropyl phenothiazin)

Đây là một loại thuốc được sử dụng rộng rãi trong khoa thần kinh.

Phenothiazin còn là khung của một loạt phẩm nhuộm, trong đó có xanh methylen. Nhân phenothiazin không màu nhưng do sự có mặt của các nhóm trợ màu amin gắn vào nhân nên nó có màu trong môi trường acid vì chúng gây nên sự phân cực mạnh trong phân tử. Dạng màu phẩm xanh methylen ứng với công thức giới hạn (a) và (b), gặp chất khử dạng màu chuyển sang dạng không màu:



23.4. DỊ VÒNG 7 CẠNH

Trong số các dị vòng 7 cạnh thì nhóm azepin có ứng dụng nhiều. Thường gặp các hợp chất có khung azepin trong một số alcaloid và một số thuốc tổng hợp. Các hợp chất này có nhiều tác dụng sinh học khác nhau như làm giảm glucose huyết, giảm huyết áp, an thần, chữa động kinh, kích thích hệ thần kinh trung ương...

23.4.1. Danh pháp

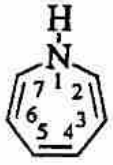
Azepin là dị vòng 7 cạnh có dị tố nitơ và 3 liên kết đôi. Người ta phân loại như sau:

- Azepin chính danh: có 1 dị tố nitơ.
- Di và triazepin: có hai và 3 dị tố nitơ.

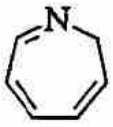
Có thể phân tích từ azepin như sau:

+ aza: chỉ dị tố nitơ.
+ ep: từ hepta, có nghĩa là 7.
+ in: nói lên tính chưa no của dị vòng và tính base do dị tố mang lại.

Trong dị vòng azepin, có một nguyên tử hydro ở đỉnh không mang liên kết đôi, vì vậy người ta đánh số nguyên tử hydro đó kèm theo chữ H (gọi là hydro chỉ dẫn). Ví dụ:



1H-azepin

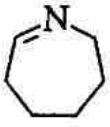


2H-azepin

3H-azepin

Đối với vòng hydro hóa, tuỳ theo mức độ mà người ta thêm tiếp đầu ngữ di, tri, tetra hydro...

Ví dụ:

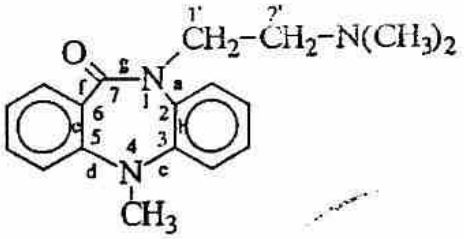


3,4,5,6-Tetrahydro 2H-azepin

Hexahydro hay pehydro azepin chỉ azepin đã được hydro hóa hoàn toàn.

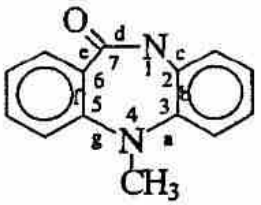
Khi nhân azepin kết hợp với các nhân khác, Ví dụ: benzodiazepin, dibenzoazepin... thì đọc tên theo các qui tắc sau:

- Vòng cơ sở: Thường là dị vòng vì đó là vòng lớn nhất. Có thể đánh số dị vòng như khi vòng đó đứng một mình, số nhỏ nhất dành cho dị tố. Các cạnh chung đánh dấu theo chữ cái a, b, c... như a = cạnh 1-2, b = cạnh 2-3... sao cho cạnh chung gần chữ cái đầu tiên nhất. Ví dụ:

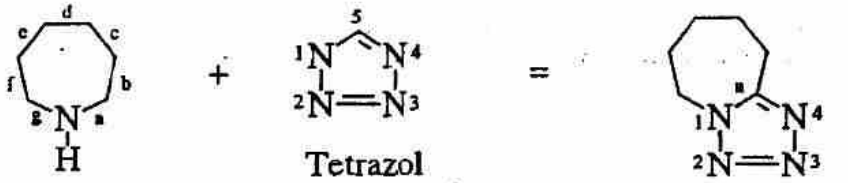


1-(2'-dimethylaminoethyl)-4-methyl-7-oxo dibenzo [b,e] 1,4-diazepin

Người ta không đánh dấu các cạnh và đánh số các đỉnh của dị vòng ngược lại vì như vậy ta sẽ có dẫn chất [b, f] dibenzo 1, 4-diazepin:

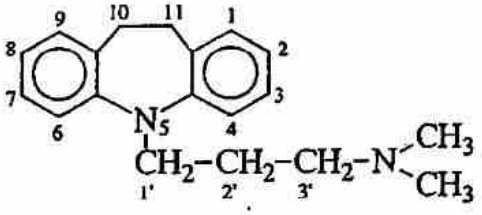


- Nếu azepin ngưng tụ với một dị vòng khác thì đánh dấu cạnh của vòng azepin theo chữ cái a, b, c... còn dị vòng kia thì đánh số 1, 2, 3...



Pehydroazepin + Tetrazol = Tetrazol [1,5,a] pehydroazepir

- Muốn đánh số chung cho cả hệ thống đa vòng, có thể đánh số theo chiều kim đồng hồ, số 1 dành cho vòng phía bên phải từ nguyên tố không tham gia vào hệ ngưng tụ:

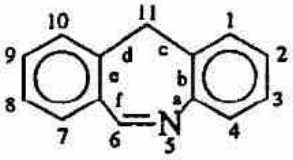


5-(3'-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo [b,f] azepin
(imipramin : chống trầm uất)

Chú ý:

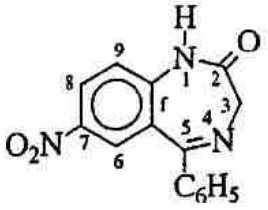
(1) Khi cần tôn trọng qui tắc số nhỏ nhất, có thể đánh số ngược chiều kim đồng hồ.

(2) Có thể gọi tắt hệ thống ngưng tụ các dị vòng bằng tên riêng. Ví dụ:



11H-dibenzo [b,e] azepin hay morfantridin

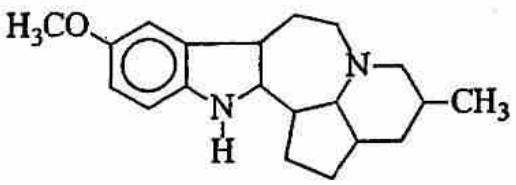
(3) Khi có nhiều chức đính vào vòng thì azepin được coi như amin. Chức nào xếp gần amin (như acid, ceton) đều đọc ở phần danh vĩ. Ví dụ:



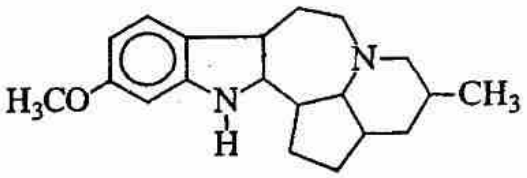
1,3-dihydro-7-nitro 5-phenyl-2H-benzo [f]-1,4-diazepin 2-on
(nitrazepam)

23.4.2. Phương pháp điều chế

Người ta tìm thấy nhân azepin có trong họ trúc đào là hai chất iboganin và tabernantin có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương:



Iboganin

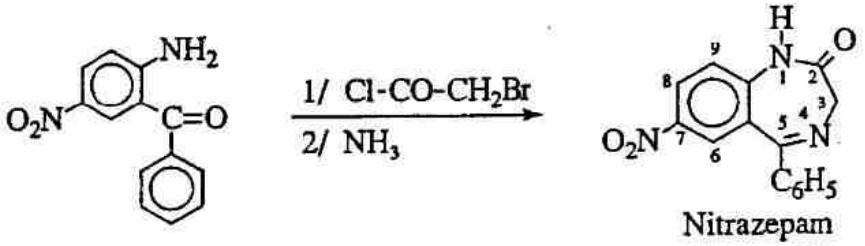


Tabernantin

Vòng azepin có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau tuỳ theo yêu cầu của từng dẫn chất.

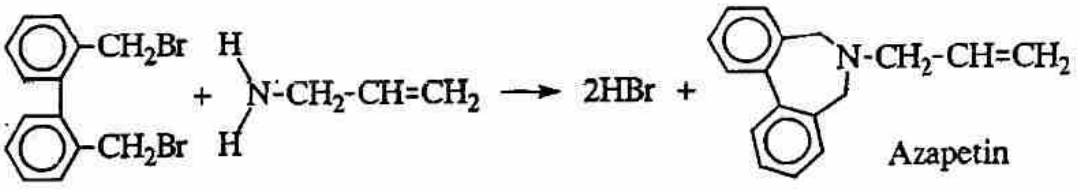
Ví dụ:

- Tổng hợp nitrazepam (thuốc gây ngủ): Từ o-aminobenzophenon có nhóm thế (Cl, NO_2) ở vị trí para đối với nhóm amin, sau đó đóng vòng 7 cạnh khi cho tác dụng với monobromacetylclorid và NH_3:



Nitrazepam

- Tổng hợp azapetin (thuốc hạ huyết áp): Cho tác dụng dẫn chất halogen thơm với amin:



Azapetin

23.4.3. Hoá tính

Azepin có tính base nên có thể kiểm nghiệm bằng phương pháp định lượng acid (ở môi trườngkhan với acid percloric hòa tan trong acid acetic khan). Ngoài ra có thể xác định các hợp chất có chứa azepin bằng sắc ký lỏng cao áp, quang phổ huỳnh quang...

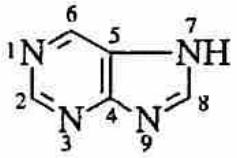
23.5. HỆ NGƯNG TỤ CÁC DỊ VÒNG

Hai hệ ngưng tụ dị vòng có tầm quan trọng đặc biệt trong hóa dược và sinh hóa, đó là:

- Nhóm purin.
- Nhóm aloxazin và isoaloxazin.

23.5.1. Nhóm purin

Purin được tạo thành bằng cách ngưng tụ hai dị vòng pyrimidin và imidazol nên còn gọi là imidazolo-pyrimidin:



Purin
t^{o}_{nc} = 216°C

Purin và các dẫn chất của nó có nhiều ý nghĩa thực tế và lý thuyết. Chúng tham gia vào nhiều thành phần của hợp chất thiên nhiên, đặc biệt là vào thành phần của một số base nitơ có trong phân tử acid nucleic (AND và ARN).

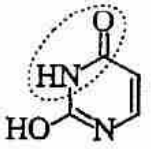
Purin được nhà hóa học người Đức phát hiện ra năm 1884 và được điều chế từ acid uric.

23.5.1.1. Tính chất

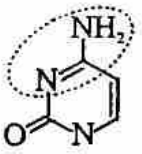
Purin cũng giống như pyrimidin và imidazol có tính thơm, đặc tính này giảm rõ rệt trong các hợp chất aminpurin và hydroxypurin.

Tính hỗ biến: Giống như pyrimidin, purin thể hiện tính hỗ biến lactam-lactim.

- Hỗ biến trong nhân pyrimidin:



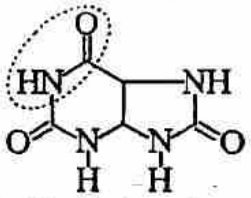
Dạng lactam với nhóm – CONH trong các hydroxy pyrimidin



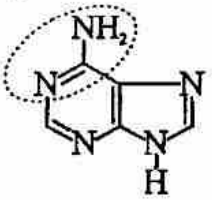
Dạng lactim với nhóm – N= C– trong amino pyrimidin

- Hỗ biến trong nhân purin: Trên phổ hồng ngoại và tử ngoại của hydroxypurin đều có vạch đặc trưng nhóm –CONH– của dạng lactam.

Bằng phương pháp phân tích tinh thể học với tia X, người ta xác định được nhóm chức lactim trong aminopurin (Ví dụ: adenin ở dạng lactim):



Acid uric dạng lactam



Adenin dạng lactin

- Tính hỗ biến ở nhân imidazol: Nhân imidazol có hai dạng hỗ biến:

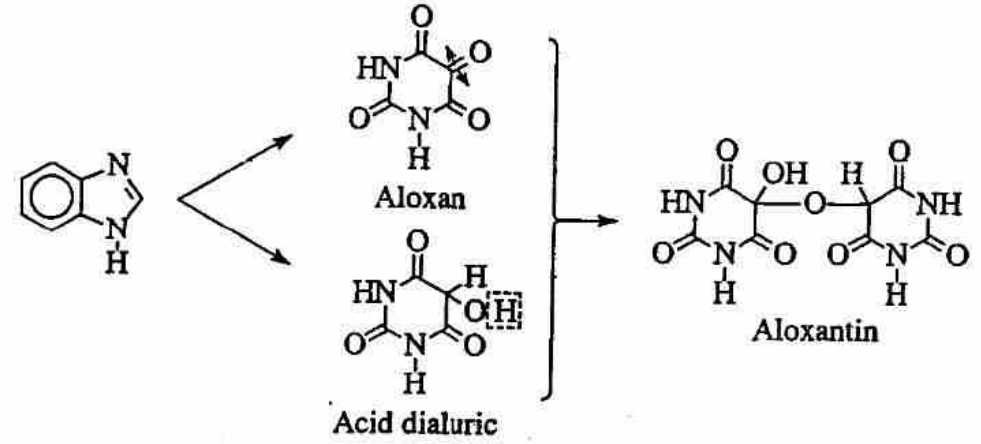
Thực tế, người ta chưa tìm được hai chất ứng với hai công thức nói trên. Vì vậy, các nhà khoa học cho rằng nguyên tử hydro ở nhóm imin có thể tự do di chuyển giữa hai nguyên tử nitơ.

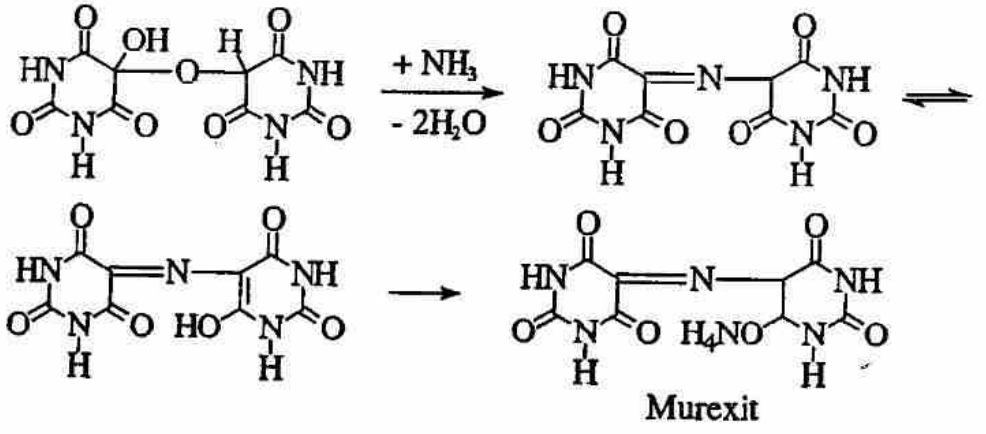
Trong phân tử purin, người ta cũng không xác định được nguyên tử hydro iminic ở vị trí 7 hay 9. Do vậy, người ta qui ước nguyên tử đó ở vị trí 9 và liên kết đôi ở vị trí 7-8.

Việc nghiên cứu tính hỗ biến trong nhân purin dẫn đến những ứng dụng thực tiễn trong y học (ví dụ: việc điều trị bệnh Gut do acid uric tích luỹ trong cơ thể gây ra).

Phản ứng Murexit:

Các hợp chất có nhân purin (như acid uric, cafein, theobromin) đều cho phản ứng này. Nếu đem dung dịch của những chất trên đun cách thuỷ với H_2O_2 (hoặc acid nitric) sẽ được cắn màu vàng nâu. Khi thêm dung dịch amoniac sẽ xuất hiện màu đỏ tươi do có sự tạo thành murexit (là muối amoni của acid purpuric):

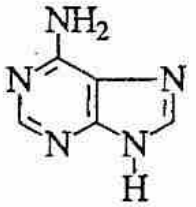




23.5.1.2. Một số dẫn chất quan trọng của purin

* ***Adenin:***

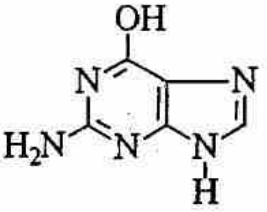
Là thành phần quan trọng của các acid nucleic và có trong một vài loại enzym.



Adenin (6-aminopurin

* ***Guanin:***

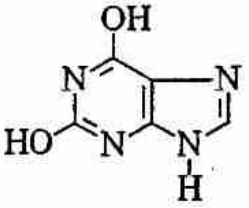
Người ta tìm thấy 4 dị vòng amin base trong deoxyribonucleotid, trong đó hai dị vòng có nhân purin là adenin và guanin.



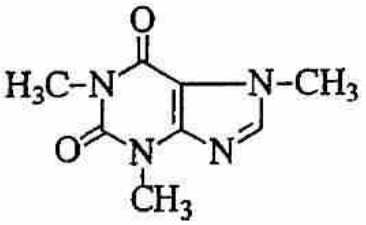
Guanin (2-amino 6-hydroxy purin)

* ***Xanthin:***

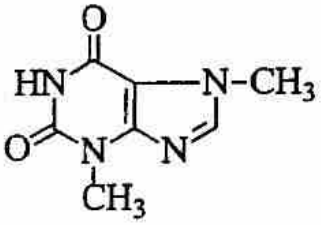
Tồn tại chủ yếu ở dạng ceton. Là khung của nhiều alcaloid như cafein, theobromin, theophylin:



Xanthin (2,6-dihydroxy purin)



Cafein

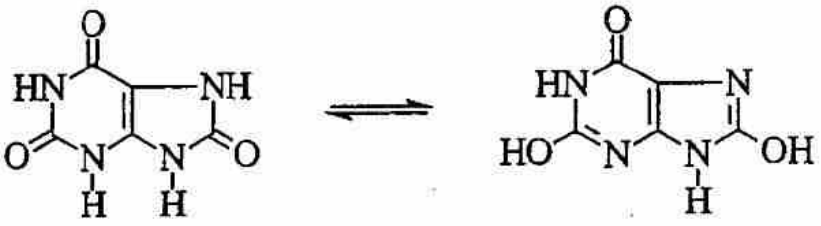


Theobromin

Theophylin

Cả 3 hợp chất trên đều có trong lá chè, cà phê và cacao. Đó là những chất có hoạt tính sinh học quan trọng như: lợi tiểu, kích thích hoạt động của hệ thần kinh và hệ tim mạch.

* ***Acid uric:*** là 2,6,8-trihydroxypurin. Nó là hợp chất đầu tiên có nhân purin được Scheele tìm ra năm 1776. Acid uric có thể hỗ biến dạng enol-ceton ở vị trí 2-8:



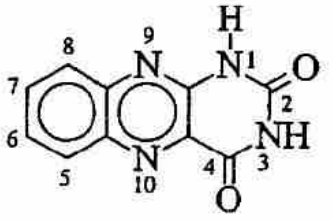
Phản ứng khử amin và oxy hóa trong sinh vật tạo ra acid uric, xanthin và hypoxanthin rất phổ biến trong thiên nhiên, acid uric có trong nước tiểu động vật.

Acid uric có thể tích luỹ trong cơ thể người và là nguyên nhân của bệnh Gut. Một phương pháp chữa bệnh là tìm cách hòa tan acid uric.

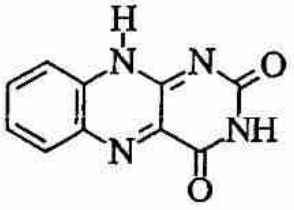
Acid uric ở dạng muối trung tính của kim loại kiềm (K, Na, Li) rất tan trong nước nhưng khi ở dạng muối acid của kim loại kiềm lại rất ít tan (trừ muối acid của Li tan nhiều hơn). Vì vậy trong điều trị có thể dùng muối Li (như liticarbonat) để làm tan acid uric tích tụ trong cơ thể. Cũng có thể dùng piperazin để làm tan acid uric dưới dạng piperazin urat. Người ta cũng nhận thấy nhóm carbonyl ở vị trí 6 của phân tử acid uric khó enol hóa (ví dụ: phải dùng $POCl_3$ mới có nhóm enol ở vị trí này).

23.5.2. Nhóm aloxazin và isoaloxazin

Aloxazin là hệ thống ngưng tụ gồm 3 nhân: benzen, pyrazin và pyrimidin đã hydro hoá, trong nhân pyrimidin có hai nhóm carbonyl:



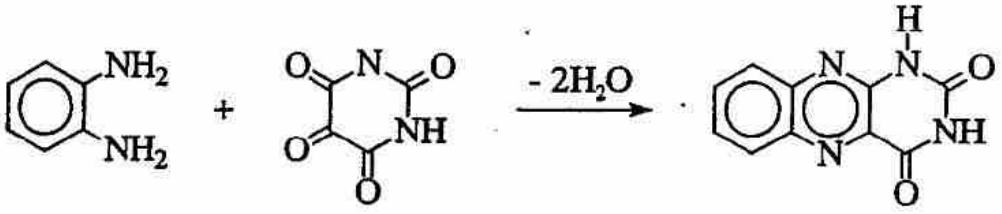
Isoaloxazin là dạng hỗ biến của aloxazin (khác nhau ở vị trí của một nguyên tử hydro và một liên kết đôi).



Isoaloxazin có màu vàng tươi nên còn gọi là flavin (do từ flavus: vàng).

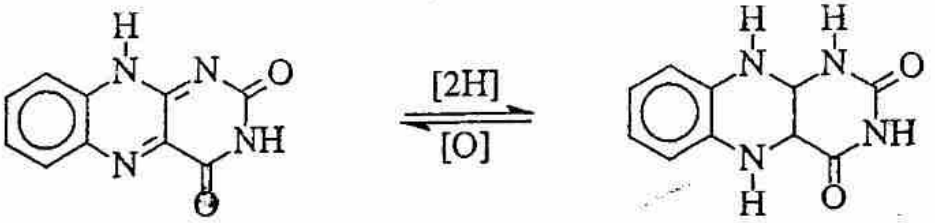
23.5.2.1. Điều chế

Aloxazin được điều chế bằng phản ứng ngưng tụ aloxan và o-diaminobenzen:



23.5.2.2. Tính chất

Dạng hỗ biến của aloxazin và iso aloxazin dễ bị khử hóa thành hợp chất không màu (dạng loco), dạng này dễ bị oxy hóa thành iso aloxazin:



Isoaloxazin
(flavin)

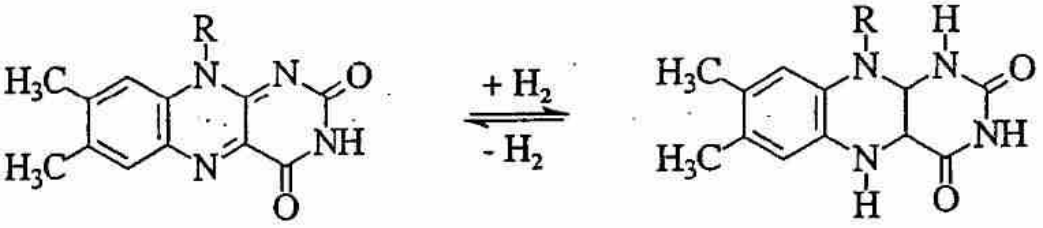
Hợp chất lơcô flavin

23.5.2.3. Tầm quan trọng

Iso aloxazin có trong cấu trúc của một số enzym trong cơ thể. Các enzym này gọi là flavin-protein (như D-aminoacid oxydase, xanthin-oxydase).

Riboflavin còn gọi là lactoflavin vì lần đầu tiên được phân lập từ sữa, nó đóng vai trò vận chuyển hydro trong cơ thể.

Riboflavin hay vitamin B_2 là dẫn chất thế của iso aloxazin:



R = $-CH_2-(CHOH)_3-CH_2OH$

23.6. KHÁI NIỆM VỀ ALCALOID

23.6.1. Định nghĩa

Alcaloid là những hợp chất hữu cơ có chứa nitơ, có tính base và thường gặp trong thực vật.

Từ "alcaloid" xuất phát từ tiếng Latinh: "alkali" có nghĩa là kiềm, "oides" có nghĩa là tương tự; vậy từ "alcaloid" có nghĩa là "tương tự các chất kiềm".

Trong thành phần alcaloid có các nguyên tử carbon, hydro, oxy, nitơ và còn có oxy trong các nhóm hydroxy, methoxy, ester, ether, lacton, carboxyl.

Alcaloid thường có cấu tạo phức tạp, đa số có nhân dị vòng, có hoạt tính sinh học cao và tham gia phản ứng hóa học với một số thuốc thử chung của alcaloid.

Trong giáo trình này, chúng tôi giới thiệu khái niệm chung về alcaloid. Nội dung chi tiết và đầy đủ hơn về alcaloid được trình bày ở giáo trình Dược liệu, theo chương trình các môn học đã được qui định.

23.6.2. Phân loại

Cấu tạo của alcaloid rất đa dạng nên khó phân loại, hiện nay người ta dựa trên cấu tạo của các nhóm chứa carbon-nitơ trong phân tử alcaloid để phân loại chúng.

Dựa trên cơ sở đó, có thể phân loại như sau:

- Alcaloid không có nhân dị vòng:
- Alcaloid có nhân dị vòng: dựa vào cấu tạo của các nhân dị vòng như dị vòng 5 cạnh, 6 cạnh, hệ ngưng tụ dị vòng, dị vòng thơm, dị vòng no... hoặc dựa vào số lượng nguyên tử nitơ để chia thành các nhóm sau:
  + Alcaloid là dẫn xuất của pyrol và pyrolidin.
  + Alcaloid là dẫn xuất của imidazol.
  + Alcaloid là dẫn xuất của pyridin và piperidin.
  + Alcaloid là dẫn xuất của tropan.
  + Alcaloid là dẫn xuất của quinolin.
  + Alcaloid là dẫn xuất của isoquinolin.
  + Alcaloid là dẫn xuất của quinolizidin.
  + Alcaloid là dẫn xuất của quinazolin.
  + Alcaloid là dẫn xuất của acridin.
  + Alcaloid là dẫn xuất của indol.
  + Alcaloid là dẫn xuất của purin.
  + Alcaloid là dẫn xuất của pyrolizidin.
- Alcaloid có nhân sterol.
- Alcaloid có cấu trúc diterpen.

23.6.3. Tính chất chung

23.6.3.1. Lý tính: Alcaloid dạng kết tinh thường có nhiệt độ nóng chảy xác định, tuy nhiên có một số alcaloid bị phá huỷ ở nhiệt độ trước khi chảy.

Alcaloid ở dạng lỏng thường bền vững và không bị phá hủy ở nhiệt độ sôi.

Alcaloid không mùi, vị đắng hoặc cay và đa số không màu. Các alcaloid hầu hết không tan trong nước, dễ tan trong dung môi hữu cơ như alcol methylic, alcol ethylic, benzen, cloroform...

23.6.3.2. Hoá tính

Đa số các alcaloid có tính base yếu và có thể cho một số phản ứng chung sau:

- Tác dụng với acid được các muối tương ứng.
- Kết hợp với kim loại nặng (Hg, Bi, Pt...) tạo ra các muối phức.
- Tác dụng với các thuốc thử chung của alcaloid tạo tủa hoặc tạo màu.

23.6.4. Một số alcaloid thường gặp

Alcaloid là hợp chất hữu cơ thiên nhiên có hoạt tính sinh học đa dạng và đa số rất độc.

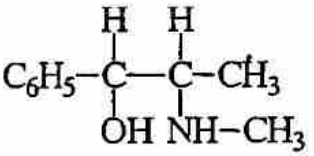
Alcaloid được chiết xuất chủ yếu từ thực vật và một số ít từ động vật. Hiện nay trên thế giới các nhà khoa học đã tổng hợp hoặc bán tổng hợp được nhiều alcaloid để phục vụ cho công tác phòng và chữa bệnh. Tuy nhiên, alcaloid thiên nhiên vẫn là nguồn cung cấp chính cho ngành y dược để điều trị một số bệnh cho con người.

Chúng ta hãy xét một vài alcaloid quan trọng sau đây:

a. Alcaloid không có nhân dị vòng:

Trong nhóm này, nguyên tố nitơ nằm ở mạch thẳng.

Ví dụ: Ephedrin là alcaloid được chiết xuất từ các loài Ma hoàng (*Ephedra sp., Ephedraceae*).

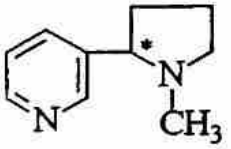


Ephedrin

Ephedrin có tác dụng làm tăng huyết áp, gây giãn phế quản, làm co mạch ngoại biên, thường được dùng để điều trị viêm mũi, hen phế quản, viêm phế quản cấp hoặc mạn.

b. Alcaloid có nhân pyridin:

Ví dụ: Nicotin có công thức cấu tạo β-(N-methyl-α-pyrolidyl)-pyridin.



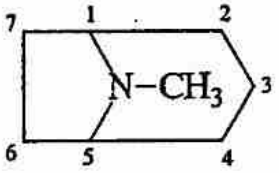
Nicotin ở dạng muối với acid citric và acid malic có trong lá cây Thuốc lá (*Nicotiana tabacum L., Solanaceae*).

Nicotin là alcaloid rất độc, với liều nhỏ, nicotin kích thích hệ thần kinh trung ương. Với liều lớn, nicotin làm trụy tim mạch, ngừng hô hấp.

Thường sử dụng các alcaloid này làm thuốc trừ sâu.

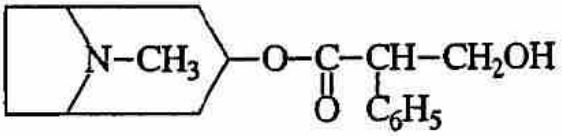
c. Alcaloid có nhân tropan:

Tropan là hợp chất dị vòng ngưng tụ của pyrolidin và piperidin:



Trong nhóm alcaloid có nhân tropan có thể kể các alcaloid quan trọng như atropin, scopolamin, cocain.

Ví dụ: Atropin là alcaloid có trong các bộ phận của cây Benladon (*Atropa belladona L., Solanaceae*).



Atropin có tác dụng liệt phó giao cảm, chống co thắt cơ trơn, làm giảm bài tiết nước bọt, mồ hôi, dịch vị.

Atropin được dùng để điều trị cơn đau do co thắt đường tiêu hóa và tiết niệu, giãn đồng tử...

d. Alcaloid có nhân indol:

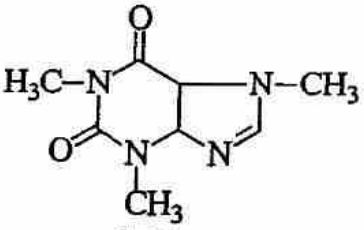
Đây là nhóm alcaloid quan trọng, nhiều chất thuộc nhóm này được sử dụng làm thuốc như reserpin, strychnin, vinblastin...

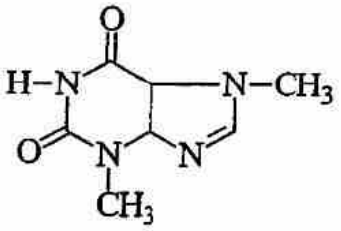
Ví dụ: Reserpin là alcaloid có trong rễ của nhiều loài Ba gạc (*Rauwolfia sp., Apocynaceae*). (Công thức đã được trình bày ở trang 99). Reserpin có tác dụng làm hạ huyết áp, nên được dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp.

e. Alcaloid có nhân purin:

Alcaloid quan trọng thuộc nhóm này là cafein và theobromin.

Cafein có trong lá chè và hạt càphê, theobromin có trong hạt cacao.


Cafein

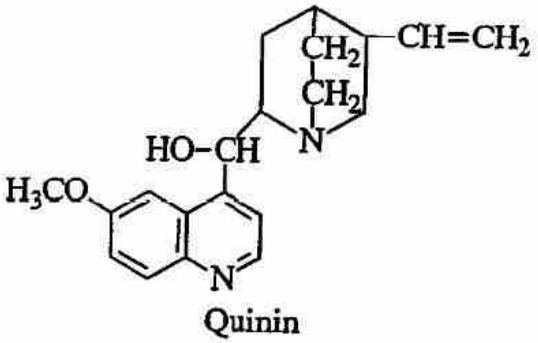

Theobromin

Cafein có tác dụng trợ tim và lợi tiểu nhẹ.

g. Alcaloid có nhân quinolin:

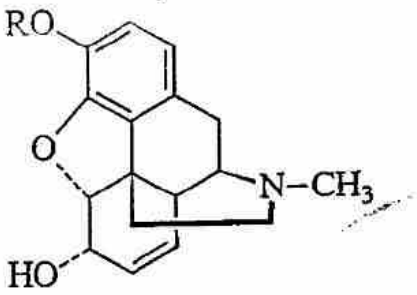
Alcaloid quan trọng thuộc nhóm này là quinin và cinchonin tìm thấy trong vỏ cây Canhkina (*Cinchona sp., Rubiaceae*).

Quinin được sử dụng làm thuốc trị sốt rét, còn cinchonin có tác dụng như quinin nhưng ở mức độ kém hơn.


Quinin

h. Alcaloid có nhân isoquinolin:

Người ta tìm thấy trong quả cây Thuốc phiện chưa chín ba alcaloid là morphin, codein và thebain. Cả ba alcaloid này là những base mạnh. Khi acetyl hóa morphin ta được diacetyl morphin (heroin).



R = H: Morphin
R = CH_3: Codein

Thuốc phiện, morphin, heroin... là những chất gây nghiện nặng (ma túy).

Trong y học, morphin được dùng làm thuốc giảm đau, trong các trường hợp đau dữ dội như các chứng đau do ung thư, cơn đau do sỏi thận, sỏi mật. Codein dùng để chữa ho.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Hóa hữu cơ - ĐH Dược Hà Nội (1990), *Hóa học hữu cơ tập I*, Trường Đại học Dược Hà Nội.
2. Bộ môn Hóa hữu cơ - ĐH Dược Hà Nội (1990), *Hóa học hữu cơ tập II*, Trường Đại học Dược Hà Nội.
3. Bộ môn Hóa hữu cơ - ĐH Dược Hà Nội (1999), *Hóa học hữu cơ Dược*, Trường Đại học Dược Hà Nội.
4. Trương Thế Kỷ (1998), *Hoá hữu cơ tập I và II*, Khoa Dược - Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
5. Đặng Như Tại, Trần Quốc Sơn (2001), *Hóa học hữu cơ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội.
6. Trinh Thanh Đoan, Nguyễn Đăng Quang, Dương Văn Tuệ, Hoàng Trọng Yêm (2001), *Hóa học hữu cơ tập I*, Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật Hà Nội.
7. Nguyễn Thị Thanh, Dương Văn Tuệ, Vũ Bảo Thắng, Hoàng Công Xinh, Hoàng Trọng Yêm (1999), *Hóa học hữu cơ tập II*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Hà Nội.
8. Văn Đình Đệ, Trịnh Thanh Đoan, Dương Văn Tuệ, Hoàng Trọng Yêm (2000), *Hóa học hữu cơ tập III*, Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật Hà Nội.
9. John Mc Murry (1984), *Organic chemistry*, Brooks/cole publising company, Monterey, California.
10. R.T. Morrison, R.N. Boyd (1987), *Organic chemistry*, 5th ed, Allynd and Bacon, Inc, Boston.
11. B.L. Iverson, S.A. Iverson, W.H. Brown (1998), *Organic chemistry*, Saunders college publ., New York.
12. M. Miocque, C.C. Farnoux, H. Moskowitz (1990), *Chimie organique*, 3e édition, Tome 1, Tome 2, Masson, Paris.